

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 405

**LES
METASTASES
HEPATIQUES
SYNCHRONES
DES
CANCERS
COLORECTAUX.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 29 Septembre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Jacques MOREL

Interne des Hôpitaux

né le 13 Juillet 1945

à ROMANS (Drôme)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 405

**LES
METASTASES
HEPATIQUES
SYNCHRONES
DES
CANCERS
COLORECTAUX.**

A propos de 37 cas de métastases hépatiques synchrones
sur une série de 284 cancers colorectaux suivis.

Travail de la Clinique Chirurgicale A
Professeur J. FRANCILLON

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Septembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Jacques MOREL

Interne des Hôpitaux

né le 13 Juillet 1945

à ROMANS (Drôme)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. ALEXIS-CARRÉ

Année 1971 - N° 40

LES
METASTASES
HEPATIQUES
SYNCHRONES
DES
CANCERS
COLORECTAUX

A propos de 37 cas de métastases hépatiques synchrones
sur une série de 254 cancers colorectaux suivis.

Travail de la Clinique Chirurgicale A
Professeur ANGLON



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 Septembre 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Jacques MOREL

Docteur en Médecine

né le 13 Juillet 1945

à ROMANS (Drôme)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	
GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	M. le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	M. le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



A la mémoire de mon oncle grand-oncle
Le Docteur Victor MOREL
Ancien interne des hôpitaux (1873)

A la mémoire de mon grand-oncle
Le Docteur Jules MOREL
Ancien interne des hôpitaux (1893)

A mon Père
Ancien interne des hôpitaux (1933)

A mon oncle

Examineurs :

Président : Professeur J. FRANCILLON

Assesseurs : Professeur M. GIRARD
Professeur Agrégé E. SAUBIER
Professeur Agrégé J. VIGNAL

*A la mémoire de mon arrière grand-oncle
Le Docteur Victor MOREL
Ancien interne des hôpitaux (1876)*

*A la mémoire de mon grand-père
Le Docteur Jules MOREL
Ancien interne des hôpitaux (1900)*

*A mon Père
Ancien interne des hôpitaux (1932)*

A ma mère.

A Marie-Diane,

"Over the shoulder the front part of the camel looked at the back part of the camel – and they exchanged a particularly subtle, esoteric sort of wink that only true camels can understand".

F.J. FITZGERALD

A Olivia

A Charles

A mes frères, soeur et belle-soeur

A ma famille et à ma belle-famille.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques FRANCILLON
Professeur de Clinique Chirurgicale.

Après nous avoir offert dans notre jeunesse, une bibliothèque éclectique et exemplaire, il nous a guidé avec une affectueuse rigueur tout au long de nos études médicales. Etant passé dans son service à tous les stades successifs du cours de nos études, nous sommes fiers de compter bientôt parmi ses élèves et de pouvoir bénéficier plus pleinement encore de son enseignement. La clarté de son raisonnement, de ses indications et de son geste chirurgical seront pour nous des exemples incomparables.

Nous espérons que le travail qu'il nous a confié respectera sa pensée et nous le prions de croire en notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES.

Monsieur le Professeur Marcel GIRARD
Professeur de Clinique Médicale

Ayant pu bénéficier de son contact dès le début de nos études il nous a initié aux finesses de la médecine, non pas seulement aux subtilités d'un raisonnement étayé par une culture encyclopédique mais aussi au discernement psychologique qui donne à la médecine sa vraie dimension. Nous le prions de croire en notre très vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé Eugène SAUBIER

Nous considérons comme un privilège d'avoir pu passer un semestre à ses côtés, couronnement de notre internat. Un talent chirurgical exceptionnel lui permet de résoudre avec élégance les situations chirurgicales les plus complexes. Son exigence est vertu ; elle nous a profondément marqués. Nous l'assurons de notre admiration et de notre attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé Jacques VIGNAL

Il nous fait l'honneur d'être un ami de longue date et il nous a toujours séduit par son tempérament enthousiaste qui s'accompagne d'un vaste savoir et d'un humour vivifiant. Nous le remercions de l'enseignement qu'il nous a prodigué tout au long de nos études et nous l'assurons de notre amicale affection.

A Etienne TISSOT

Il m'a guidé dans l'élaboration de ce travail, nous consacrant sans compter son temps et ses efforts. Je le remercie de la bienveillante amitié qu'il m'a toujours témoignée et je le prie de croire à ma vive reconnaissance.

A Christian PARTENSKY

Non sans une certaine affection.

A mes amis et camarades de l'Internat
et tout particulièrement Denis GIRARD

"When do you can come" !

A mes maîtres de Conférences :

Messieurs les Docteurs

M. PHILIPPE
M. REYNAUD
Y. MOENE
R. DUCLUZEAU pour l'Externat

Messieurs les Docteurs

J. LANSAC
G. CHAMPSAUR
P. BRET
C. TREPO
P. TROUILLAS
F. BERTHOUX

et Mademoiselle le Docteur M. PERINETTI

pour l'Internat.

A mes élèves de Conférence

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Externat :

Monsieur le Professeur J. FRANCILLON
Monsieur le Professeur Y. ROCHET
Monsieur le Professeur A. TRILLAT
Monsieur le Professeur H. DEJOUR
Monsieur le Professeur M. DARGENT in Memoriam
Monsieur le Professeur J. PAPILLON
Monsieur le Professeur R. MORNEX
Monsieur le Docteur A. THOMASSET
Monsieur le Professeur Louis REVOL.

Internat :

Monsieur le Professeur Agrégé J. CUILLERET
Monsieur le Docteur ARCADIO
Monsieur le Professeur G.E. ALLEGRE
Monsieur le Professeur Agrégé A. GOUTELLE
Monsieur le Professeur P. MARION
Monsieur le Professeur J. FRANCILLON
Monsieur le Professeur Agrégé J. VIGNAL
Monsieur le Professeur A. BOUCHET
Monsieur le Professeur Agrégé A. MORIN
Monsieur le Professeur Agrégé E.C. SAUBIER
Monsieur le Professeur Agrégé L. DURAND

SOMMAIRE

I – INTRODUCTION

II – RAPPEL ANATOMIQUE

- La segmentation hépatique
 - Les scissures portales
 - Les scissures sus-hépatiques
- La vascularisation du foie
 - La veine porte
 - Les veines sus-hépatiques
 - L'artère hépatique
- La structure du parenchyme hépatique

III – ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

- Anatomie pathologique des cancers colorectaux
 - Aspects macro- et microscopiques
 - Critères de pronostic
- Anatomie pathologique des métastases hépatiques
 - Aspects macroscopiques
 - Aspects microscopiques
 - Rapports avec le foie dans son ensemble
 - . frontières avec le parenchyme
 - . stroma et vascularisation des métastases

IV – PHYSIOPATHOLOGIE

- 1 - Le cycle cellulaire et la cellule cancéreuse
- 2 - Les structures tumorales
- 3 - La croissance tumorale globale
- 4 - L'extension tumorale
- 5 - Facteurs déterminant l'embolie
- 6 - La cytémie cancéreuse
- 7 - La fixation intrahépatique des cellules cancéreuses
- 8 - La croissance des métastases hépatiques
- 9 - La prolifération des métastases
- 10 - Points particuliers.

- Propagation veineuse préférentielle.
- Importance des relations hôtes-tumeur
- Métastases hépatiques et coagulation

V – CASUISTIQUE

VI – PROBLEMES DIAGNOSTIQUES.

- 1 - Clinique
- 2 - Les explorations biologiques
- 3 - Les investigations complémentaires
- 4 - Le diagnostic per-opératoire
- 5 - L'évolution clinique des métastases hépatiques

VII – THERAPEUTIQUE.

- 1 - L'abstention thérapeutique vis-à-vis des métastases.
- 2 - Le traitement médical symptomatique.
- 3 - Les exérèses chirurgicales.
 - Principes généraux :
 - . l'abord du foie
 - . le contrôle des pédicules
 - . l'étendue de l'exérèse
 - . le drainage
 - Les résultats :
 - . les décès per- et post-opératoires
 - . l'étude des survies
 - . les décès tardifs
 - Conclusion.
- 4 - Les dévascularisations et autres tentatives chirurgicales.
 - A. La désartérialisation hépatique
 - B. La déportation hépatique
 - C. La cryochirurgie
 - D. La greffe du foie
- 5 - La chimiothérapie
 - A. Généralités
 - B. La chimiothérapie systémique
 - C. La chimiothérapie loco-régionale
 - a) Les examens et les soins pré-opératoires.
 - b) Technique de mise en place des cathéters
 - par laparotomie :
 - . cathétérisme artériel classique
 - . cathétérisme en situation artérielle complexe
 - . cathétérisme artériel impossible.
 - par la méthode de Seldinger

- c) L'appareillage
- d) Choix du médicament et dose
- e) Début et durée de l'infusion
- f) La chimiothérapie régionale et séquentielle.
- g) Complications
- h) Résultats.
 - . Désartérialisation et chimiothérapie
 - intra-artérielle
 - intra portale
- i) Indications et contre indications

6 - La Radiothérapie

7 - L'immunothérapie

VIII – ATTITUDE PERSONNELLE

- En cas de bilatéralité des métastases
- En cas d'unilatéralité des métastases

IX – CONCLUSIONS.

INTRODUCTION



*“Une définition est plus facile
à réfuter qu'à établir”.*

ARISTOTE – Topiques

Jean-Claude RECAMIER en 1829 est le premier à utiliser le terme de métastases pour décrire les excroissances secondaires cérébrales chez les malades porteuses de cancers du sein (in 168). Le terme de métastase recouvre actuellement la notion de développement d'une tumeur en un endroit de l'organisme distant du site primitif dont elle est issue, ce qui élimine les cellules tumorales circulantes qui ne sont ni fixées, ni en voie de multiplication.

D'ailleurs “c'est la propriété de métastasier qui dans l'état actuel de nos connaissances caractérise le cancer et non plus son taux de croissance tissulaire, souvent dépassé par des tissus normaux, embryonnaires ou hématopoïétiques par exemple” (TAGNON : 454).

On distingue les métastases dont la découverte précède celle du néoplasme primitif, celles qui l'accompagnent et enfin celles qui apparaissent secondairement. Les Anglo-saxons les intitulent “previous, synchronous et metachronous metastases”. Par analogie, nous utiliserons donc le terme de métastases hépatiques synchrones pour les métastases découvertes à l'occasion du bilan d'extension d'un cancer colorectal, que ce bilan soit pré ou per-opératoire.

Il s'agit là d'une éventualité fréquente puisque selon les auteurs, les métastases hépatiques synchrones sont retrouvées dans 7 à 24 % des cas de cancers colorectaux. Or, en France, d'après les statistiques de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (169 - 77), les cancers colorectaux sont en progression constante : 11802 cas en 1953, 12841 cas en 1963 et 13467 en 1967. Il existe donc chaque année de 1000 à 3000 nouveaux porteurs de métastases hépatiques synchrones, sans compter les malades qui, au cours de l'évolution de leur cancer colorectal présentent des métastases hépatiques secondaires. On peut donc chiffrer à plus de 5000, le nombre de porteurs de métastases hépatiques d'origine colo rectale apparaissant chaque année. Ces chiffres soulignent l'importance du problème, d'autant plus dramatique que jusqu'à ces dernières années, la présence de métastases hépatiques signifiaient arrêt de mort et impuissance thérapeutique (379).

Il y a une trentaine d'années en effet, ces métastases synchrones constituaient une contre-indication formelle à toute résection intestinale. Seules les opérations de dérivation trouvaient une justification dans l'amélioration qu'elles apportaient aux troubles du transit et à l'infection. Ensuite, le principe de la résection palliative fut à peu près unanimement admis, mais, à de très rares exceptions près, on s'abstenait de tout geste sur les métastases. Enfin, depuis une quinzaine d'années, on vit éclore de nombreuses tentatives thérapeutiques variées, ce qui permit à BOURGEON (677) de dire au 78ème Congrès Français de Chirurgie lors d'une table ronde à ce sujet, que cette question pouvait être abordée avec un “optimisme thérapeutique raisonné”.

Ayant retrouvé au sein de 284 cancers colorectaux suivis dans le service de notre Maître le Professeur Jacques FRANCILLON, 37 cas de métastases hépatiques synchrones dont la grande majorité n'avait subi aucun traitement direct, il nous est apparu que la validité des différentes méthodes thérapeutiques proposées méritait d'être discutée. Nous chercherons donc après un rappel anatomopathologique, physiopathologique et diagnostique, à analyser la valeur respective du traitement symptomatique, des exérèses, des ligatures vasculaires, de la chimiothérapie tant systémique que loco régionale et des autres méthodes thérapeutiques avant de préciser l'attitude que nous adoptons à l'issue de cette confrontation.

Nos propositions thérapeutiques pourront paraître "restrictives" à certains, mais elles nous semblent, en l'état actuel des choses, assez solidement étayées.

Elles auraient gagné à être confrontées à de plus vastes séries. Il est particulièrement dommage que les travaux préliminaires du "National Large Bowel Cancer Project" dirigés par COPELAND aient abouti, après deux ans d'étude, à l'abandon du projet (mai 1977) : les données à traiter sur ordinateur auraient exigé, de par leur nombre, une logistique sans commune mesure avec le bénéfice que l'on eût pu espérer. Nous tenons à remercier le Dr T.L. LINCOLN d'avoir eu l'amabilité de nous adresser les documents de ce projet dont il était un des piliers.



II. RAPPEL ANATOMIQUE



"Who are the men in the profession that would persuade students that a little anatomy is enough for a physician, and a little more, too much for a surgeon ? God help them ! "

William HUNTER

Le foie est la plus volumineuse glande de l'organisme avec un poids moyen chez l'adulte de 1 kg 500. Il est en position thoraco-abdominale : le lobe droit occupe tout l'hypochondre droit, le dôme atteignant le niveau de la 5e côte sur la ligne médioclaviculaire, et le lobe gauche barre obliquement l'épigastre pour s'effiler vers l'espace sous phrénique gauche.

Il est solidement fixé dans sa position par un certain nombre de ligaments qui ne sont que la réflexion du péritoine pariétal sur sa surface :

- le ligament falciforme relie la face antéro supérieure du foie à la paroi abdominale et au diaphragme. Il contient dans son bord libre le cordon fibreux de la veine ombilicale tendue entre l'ombilic et la branche gauche de la veine porte. Cette veine n'est que collabée et il est possible de la reperméabiliser dans un but tant diagnostique que thérapeutique.

- le ligament coronaire relie la face postérieure du foie à une large surface du diaphragme. Il présente trois prolongements : deux sont latéraux, les ligaments triangulaires droit et gauche, l'autre est inférieur, le méso hépatico-cave.

LA SEGMENTATION HEPATIQUE :

Elle repose sur les travaux de COUINAUD (123). La division du foie est fondée sur la distribution de la veine porte, chaque pédicule se terminant dans un territoire défini. On a également donné une systématisation d'après la distribution des veines sushépatiques mais elles ne se recoupent pas.

Les différents territoires sont séparés par des scissures ou plans de clivage d'où sont à peu près absents tous les éléments vasculaires de la systématisation correspondante. Ces scissures sont les voies de pénétration de la chirurgie hépatique.

Il existe 3 scissures portales et 2 scissures sus hépatiques :

I. Les scissures portales :

Elles témoignent de l'existence de territoires vasculaires afférents indépendants et permettent de diviser le foie en quatre secteurs principaux.

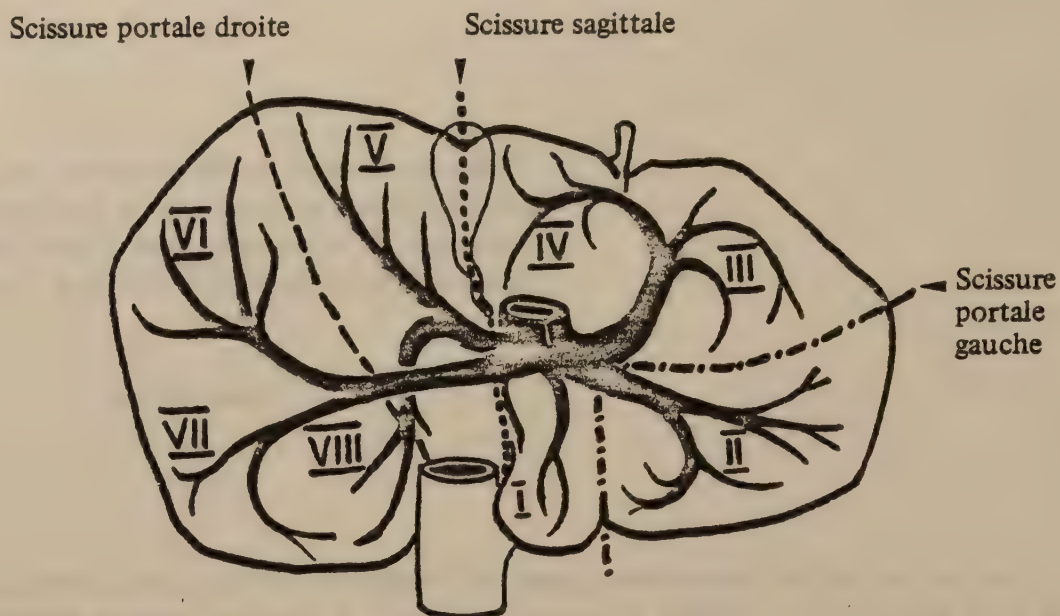


FIGURE 1 : Vaisseaux portes et segmentation hépatique à la face inférieure du foie.

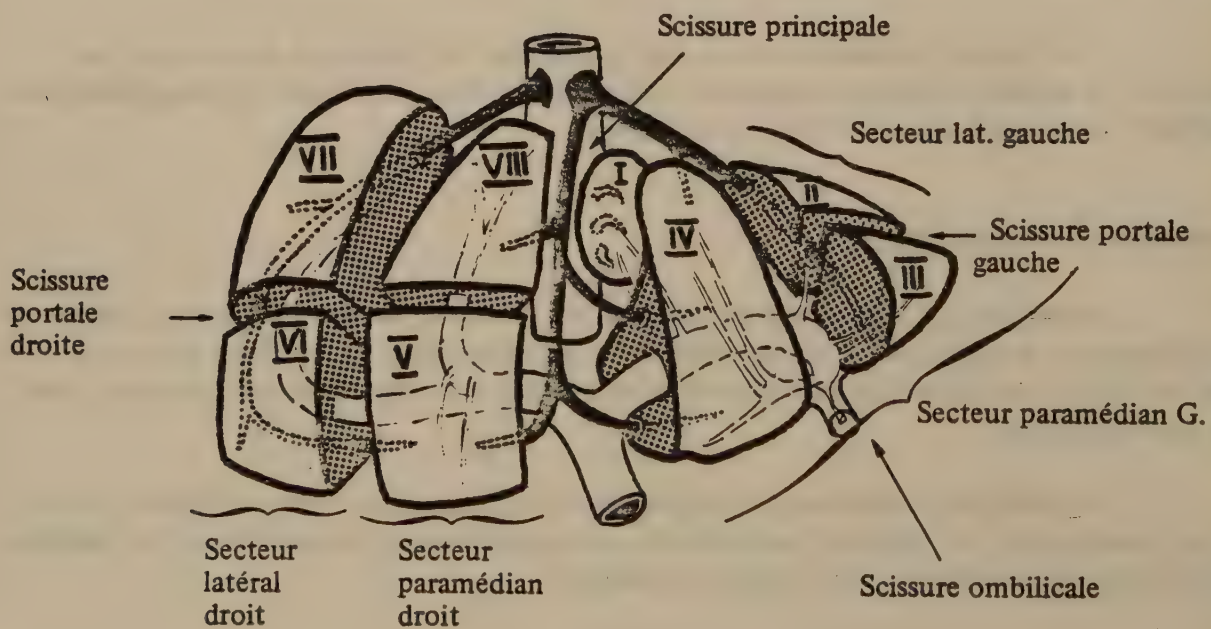


FIGURE 1' : Vaisseaux portes et sus-hépatiques, segmentation hépatique (d'après VIARD).

1. La scissure sagittale médiane ou grande scissure :

Elle divise la glande en foie droit et foie gauche. Sans repères extérieurs, son plan passe par deux lignes tendues depuis le fond vésiculaire, l'une passant à la face supérieure et aboutissant en arrière sur la veine sus hépatique gauche au bord gauche de la veine cave, l'autre à la face inférieure coupant le hile au niveau de la bifurcation portale, et aboutissant au bord droit du lobe de Spiegel. Elle forme un plan incliné sur la face inférieure du foie selon un angle de 70° environ, ouvert à gauche. Cette grande scissure contient la veine sus hépatique médiane. Elle sépare le vrai foie droit du vrai foie gauche.

2. La scissure porte droite :

Relativement variable elle est tendue de l'abouchement de la veine sus-hépatique droite à un point du bord antérieur du foie situé à égale distance du bord droit du lit vésiculaire et de l'angle antéro-droit du foie. Son plan est incliné sur l'horizontale selon un angle de 30 à 45° ouvert à droite. Elle contient la veine sus hépatique droite et divise le lobe droit en 2 secteurs :

- le secteur paramédian central et supérieur dans son ensemble et constitué des segments V antérieur, et segment VIII postérieur.
- le secteur latéral droit, latéral et inférieur dans l'ensemble, constitué des segments VI antérieur et segment VII postérieur.

3. La scissure porte gauche :

Elle part de l'abouchement de la veine sus hépatique gauche et décrit un trajet arciforme, d'abord oblique en avant et à gauche, puis directement à gauche. Elle aboutit en avant presque à la pointe du foie gauche qu'elle divise en deux secteurs :

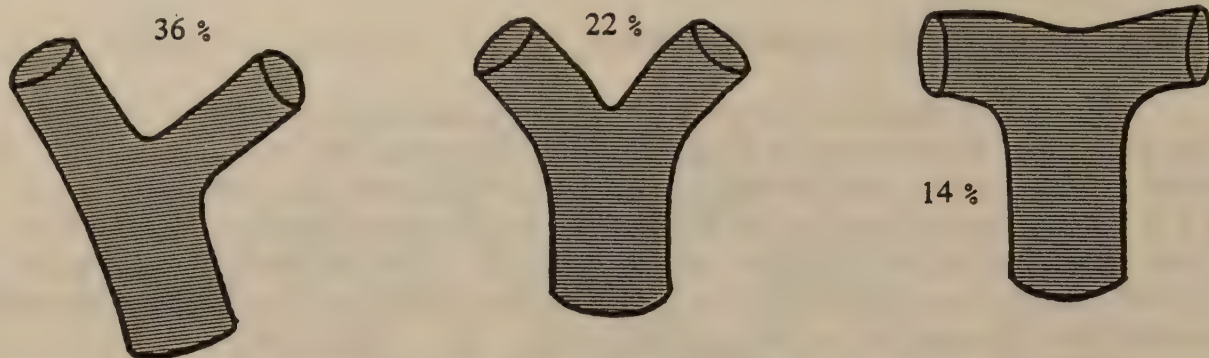
- latéral : c'est le segment II
- paramédian : ce sont les segments III et IV.

Le plan séparant les segments II et III est fortement oblique en bas et en avant. Entre les segments III et IV, passe la scissure ombilicale mais cette dernière correspond à une systématisation hépatique efférente.

II. Les scissures sus-hépatiques :

1. La scissure ombilicale est la plus importante, facile à reconnaître car à la face inférieure elle suit le sillon ombilical et à la face supérieure elle suit l'insertion du ligament falciforme. Le plan scissural longe en arrière la face latérale gauche du lobe de Spiegel, puis la veine cave inférieure ; il contient le récessus de REX ou aboutit la veine ombilicale et il est incliné à gauche par rapport à l'horizontale selon un angle de 45 à 70° .

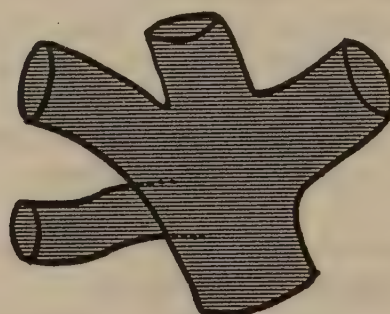
La scissure ombilicale définit parfaitement le secteur sus-hépatique gauche qui correspond exactement au "lobe gauche" classique ; il est entièrement drainé par la veine sus-hépatique gauche.



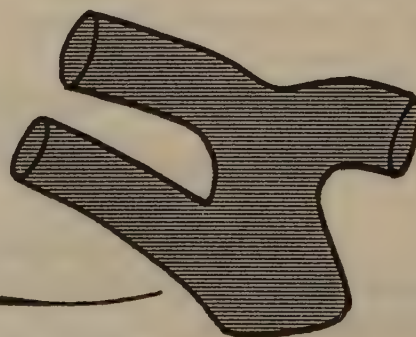
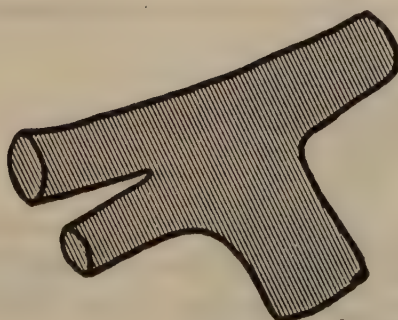
Bifurcation : 72 %



Trifurcation : 7 %



Quadrifurcation : 5 %



Division spéciale : 16 % (les deux formes extrêmes).

FIGURE 2 : Division de la veine porte du hile (d'après GUERRIER & RAPP, in 543).

2. *La scissure sus-hépatique droite* partage de façon plus floue les secteurs sus-hépatiques médian et droit. Approximativement, la veine sus-hépatique droite draine tout le secteur portal latéral et une partie du secteur paramédian droit ; la veine sus-hépatique médiane draine le segment IV et l'autre partie du secteur paramédian droit.

Les aires de distribution de ces deux systématisations ne coïncident pas mais s'imbriquent l'une dans l'autre.

III. GOLDSMITH et WOODBURN (199) définissent des plans paralobaires ou parasegmentaires situées à proximité des scissures portales. En pratique, ils sont très utilisés dans les hépatectomies, pour ne pas risquer de blesser les troncs sus-hépatiques situés dans les plans anatomiques stricts.

LA VASCULARISATION DU FOIE.

I. La veine porte :

Elle représente l'axe autour duquel est construite la segmentation hépatique. Des trois éléments du pédicule, c'est le plus constant, le plus fixe, le meilleur guide de la dissection du pédicule inférieur.

Comme nous le verrons dans le chapitre de physiopathologie, les caractéristiques morphologiques de la veine porte pourraient avoir un rôle important dans la distribution des métastases, aussi **MARCHAL** et coll. (307) l'ont-ils particulièrement étudiée.

Le tronc porte est oblique en haut et à droite, légèrement en avant, et se dirige vers le sillon transverse du foie. Il a une longueur de 5 à 8 cm et un diamètre d'un centimètre environ. La direction du tronc porte est en fait variable : le tronc porte et le hile du foie se rapprochent d'autant plus de la verticale dans un plan frontal que le lobe gauche est développé, et que le foie est disposé transversalement. Au contraire, le tronc porte a tendance à être horizontal si le lobe gauche est petit et que le foie est disposé verticalement.

La veine porte se divise au niveau du hile, la granche gauche à 3 à 5 cm de long en moyenne, la branche droite 1 à 3 cm. La bifurcation portale fait un angle de 90 à 100 degrés la branche droite étant plus souvent dans le prolongement du tronc. L'angle de bifurcation est de 95 à 125° pour **GANS** (In **CLAUS** : 115). Sur 100 cas, **GUERRIER** et **RAPP** (in **COUINAUD** : 123) avaient trouvé 72 % de bifurcations, de trois types différents (cf. figure 2). Les autres divisions portales sont des trifurcations, des quadrifurcations ou des divisions plus complexes.

Les bifurcations portales ont été également étudiées par **DOS SANTOS FERRERA** sur 80 cas (161). Pour lui, l'angle entre les deux branches de bifurcation est en moyenne de 110° mais peut varier en fonction des angles que font les branches de division par rapport à la direction du tronc porte (cf. figure 3) : pour la branche droite, cet angle varie entre 90 et 170°, pour la branche gauche, cet angle varie entre 90 et 140°.

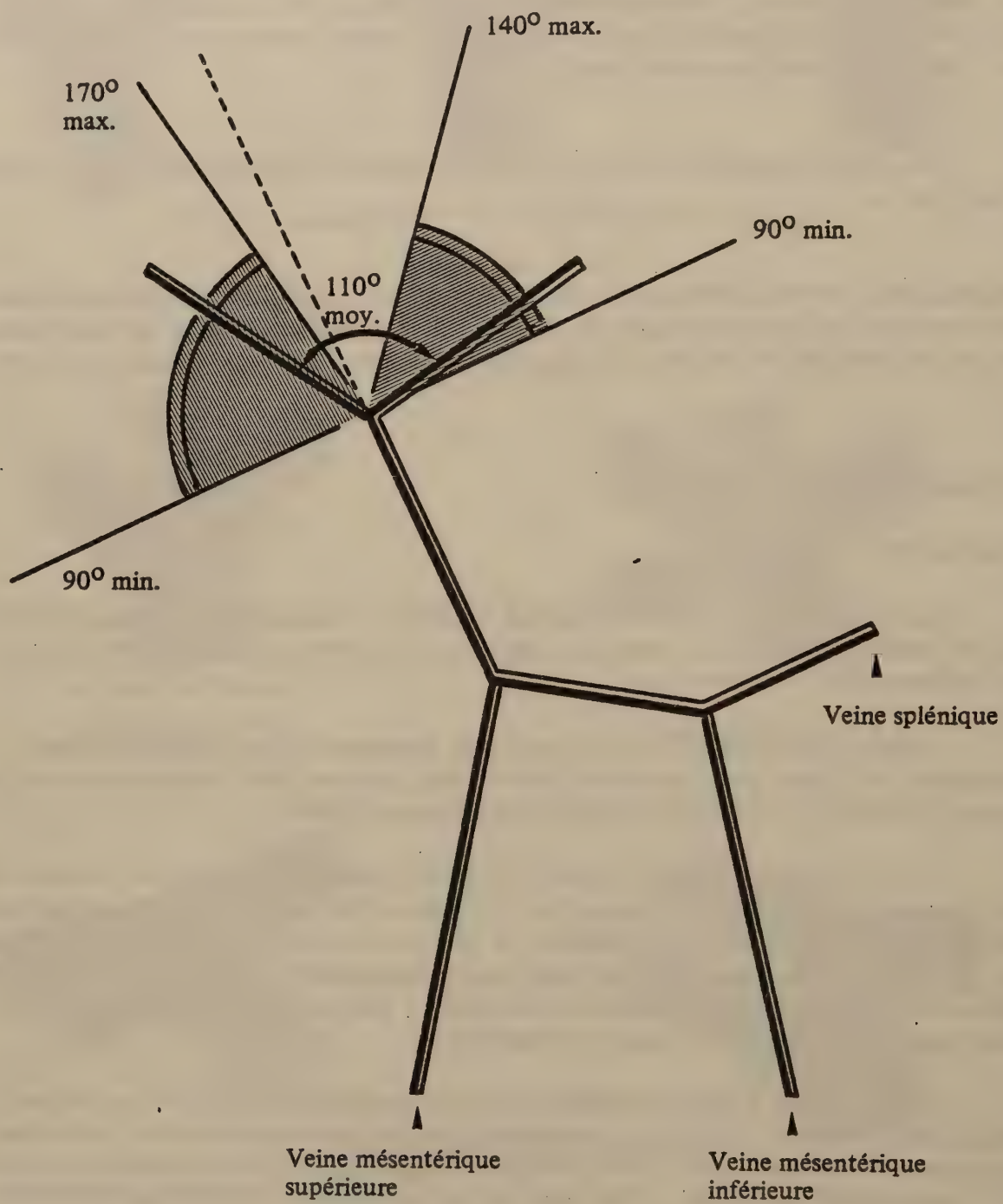


FIGURE 3 : Variation des angles que font les deux branches de division de la veine porte avec le tronc d'origine (d'après A. DOS SANTOS FERRERA, in 307).

MARCHAL a étudié cinquante bifurcations portales opacifiées radiologiquement à partir du tronc coeliaque ou de l'artère mésentérique supérieure : il retrouve dans 70 % des cas une branche droite en continuité avec le tronc porte, dans 8 % des cas la branche gauche en continuité avec le tronc porte et 22 % des cas où la bifurcation se fait en Y à partir du tronc porte.

II. Les veines sus-hépatiques.

Elles sont au nombre de trois : gauche, sagittale et droite, bien que les deux premières convergent, en règle, en un court tronc commun qui s'abouche dans le flanc antéro-gauche de la veine cave inférieure, presque à la limite de son trajet rétro-hépatique.

La veine gauche est très courte car formée par la confluence d'un nombre variable de veines qui convergent en éventail à la partie postérieure et droite du lobe.

La veine sagittale longe d'avant en arrière, selon un trajet ascendant, la grande scissure qui sépare les territoires de distribution droit et gauche de la veine porte.

Les veines sus-hépatiques droites comportant essentiellement la veine supérieure droite située dans la scissure droite et qui se termine dans le flanc antéro-droit de la veine cave inférieure, mais aussi d'inconstantes veines inférieures et moyennes.

Quant au segment I (lobe caudé), il est drainé par de petites veines (1 à 4) se jetant directement dans la veine cave, habituellement au tiers inférieur de son trajet rétro-hépatique.

III. L'artère hépatique :

Il existe une description classique de l'artère hépatique naissant du tronc coeliaque, donnant l'artère gastroduodénale, puis les artères pylorique et cystique avant de se diviser en deux branches terminales droite et gauche. En fait une connaissance plus approfondie, anatomique et artériographique, du pédicule artériel hépatique a montré qu'il existait de multiples variations, à mieux connaître du fait de l'extension de la chirurgie hépatique (DESCOMPS 1960, RIO BRANCO 1912, ADACHI 1928, MICHELS 1955, COUINAUD et MELLIERE) (123 - 324).

Chez l'embryon le foie reçoit 3 artères : une artère hépatique droite provenant de l'artère mésentérique supérieure, une artère hépatique moyenne issue du tronc coeliaque et une artère hépatique gauche née de l'artère coronaire stomacique. Habituellement les artères provenant de l'artère mésentérique supérieure et de l'artère coronaire stomacique s'atrophient et disparaissent, l'apport artériel étant donc assuré en totalité par l'artère hépatique moyenne. Les variations observées seront donc essentiellement le fait de l'absence de régression de l'une ou de ces deux artères.

La disposition classique est retrouvée dans 64 % des cas par MELLIERE sur l'étude de 50 pièces cadavériques et 200 artériographies.

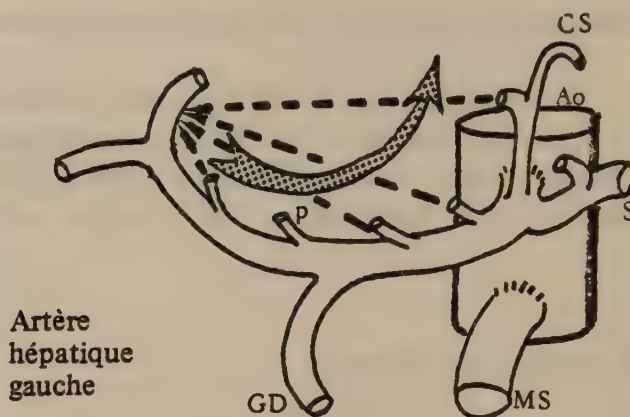
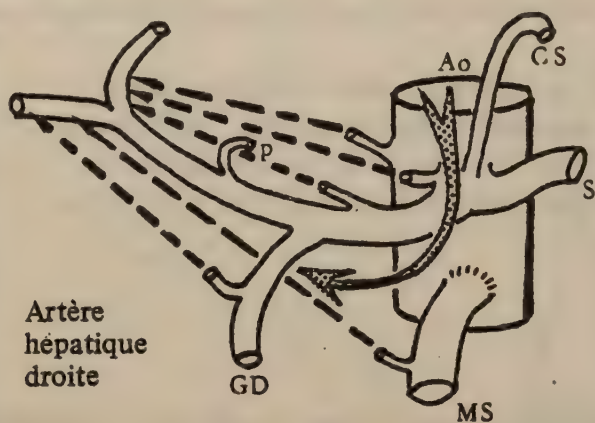
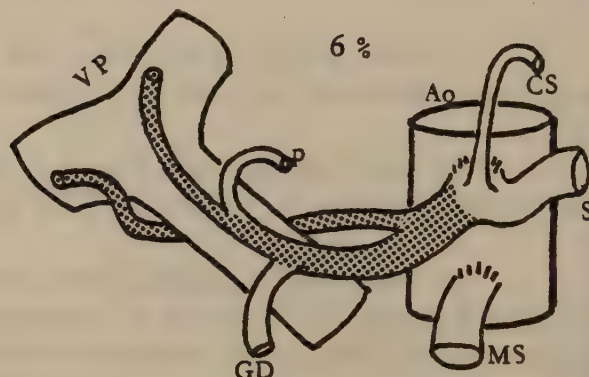
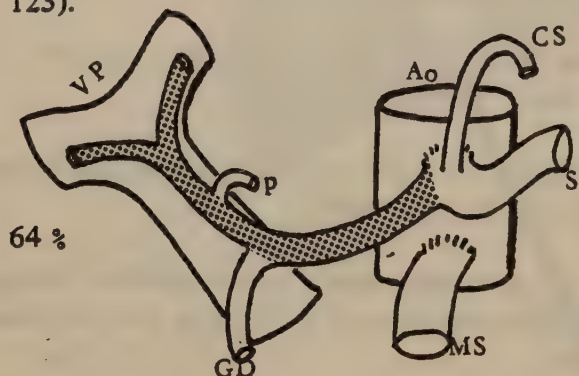
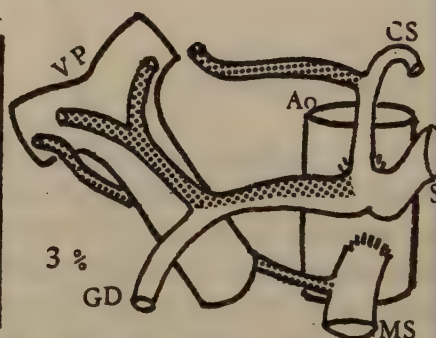
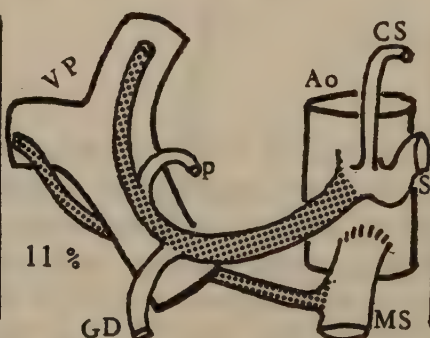
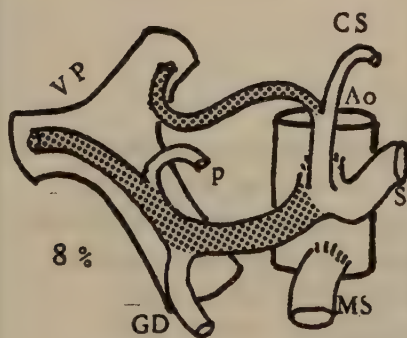


Schéma théorique des variations d'origine des artères hépatiques (BARBIN : 39 - COUINAUD : 123).



Artère hépatique moyenne, répartition de sa fréquence selon ses principales modalités.



Artères hépatiques : artère hépatique moyenne associée à des artères hépatiques d'origine mésentérique ou coronaire.

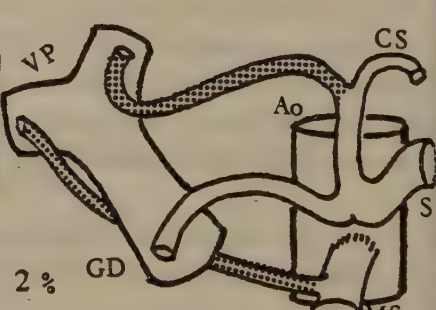
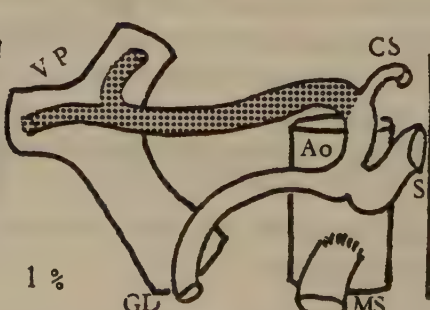
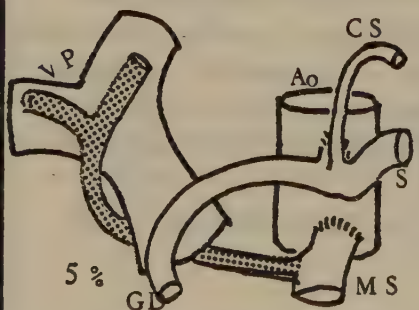


FIGURE 4 : Dispositifs rencontrés en cas d'absence d'artère hépatique moyenne d'après MELLIERE.

Les variations représentent donc 36 % des cas et on peut les classer ainsi (cf. fig. 4) :

- *1ère variation (6 %)* : il existe une division précoce de l'artère hépatique commune en branche droite de l'hépatique moyenne, au trajet rétroportal, et branche gauche de l'hépatique moyenne d'où naissent habituellement les artères gastro duodénales et pyloriques.

- *2ème variation :*

le pédicule est formé de deux artères hépatiques, l'artère hépatique moyenne et l'artère hépatique droite ou gauche ; variation retrouvée dans 19 % des cas.

- soit l'association de l'artère hépatique moyenne avec l'artère hépatique gauche (8 % des cas) : habituellement chacune irrigue un héli-foie, mais parfois la branche droite irrigue le segment IV.

- soit l'association de l'artère hépatique moyenne avec l'artère hépatique droite (11 %). L'artère hépatique droite peut passer en avant ou en arrière du tronc porte : elle est d'autant plus souvent rétro-portale qu'elle naît plus près de l'origine de l'artère mésentérique supérieure.

- *3ème variation* : c'est la persistance des 3 artères hépatiques, retrouvée dans 3 % des cas, le territoire terminal de ces artères étant variable.

- *4ème variation* : il s'agit de l'absence de l'artère hépatique moyenne, retrouvée dans 8 % des cas. Le foie est alors vascularisé soit par une artère hépatique droite unique (5 % des cas), soit par une artère hépatique gauche isolée (1 % des cas), soit par les deux artères hépatiques, droite et gauche (2 %).

- Enfin il existe des variations exceptionnelles : deux artères hépatiques se détachent successivement du même tronc : tronc coeliaque ou artère mésentérique supérieure.

A côté de ces variations pédiculaires, il existe des variations hilaires et juxta-hilaires. En effet, outre la classique fourche en Y de la bifurcation de l'artère hépatique moyenne on peut observer une trifurcation en patte d'oie, ainsi que des variations au niveau des branches accessoires, en particulier un contingent artériel à destinée hépatique droite mais issu de la branche hépatique gauche.

Par ailleurs la notion de terminalité de l'artère ou des artères hépatiques qui fut longtemps érigée en dogme est actuellement déniée depuis l'apparition de l'artériographie et les essais thérapeutiques de désartérialisation hépatique qui ont confirmé l'existence d'anastomoses et de voies de suppléance.

Les anastomoses glissoniennes réalisent un système réticulaire peu serré à la périphérie du foie, unissant les rameaux capsulaires de l'artère hépatique avec de très fines branches artérielles issues de l'aorte, des artères diaphragmatiques, rénales, surrénales, dans l'épaisseur des ligaments triangulaires et coronaires. D'autres siègent dans l'épaisseur de la plaque hilaire et forment un réseau le long des voies biliaires.

Les anastomoses hilaires extra-glissoniennes sont particulièrement développés au niveau du lobe caudé, ce segment (I) ayant un apport artériel mixte droit et gauche. Dans la moitié des cas existe une arcade anastomotique entre branches droite et gauche d'où naissent les vaisseaux pour le segment I (CHERMET : 110).

Les anastomoses intra-hépatiques sont moins constantes. Elles ont été mises en évidence essentiellement par des artériographies coeliaques et mésentériques successives. Elles unissent la branche hépatique gauche et la coronaire stomachique, les artères intercostales, diaphragmatiques inférieures et les artères hépatiques intraparenchymateuses (SEGALL - ODMAN), l'artère mésentérique supérieure et la branche hépatique droite (MELLIÈRE et HERNANDEZ : 324), l'artère hépatique commune et l'artère du segment IV, l'artère cystique et la branche hépatique droite au travers du lit vésiculaire.

COUINAUD (125) est plus restrictif car il soutient qu'aucune anastomose artérielle ne peut siéger "en plein parenchyme hépatique car elles sont obligatoirement dans un plan glissonien, plaque ou gaine" contrairement à ce que soutiennent MELLIÈRE et HERNANDEZ

Les voies de suppléances ont été mises en exergue par les désartérialisations hépatiques. MICHELS (326) a décrit 26 voies de suppléances, dont 10 sont en réalité des variations des artères hépatiques que l'on peut résumer en deux lots :

- *les suppléances à point de départ coeliaque*, entre coronaire stomachique et pylorique, entre les artères gastro-épiploïques, entre les artères intra-épiploïques, les anastomoses entre artère phrénique inférieure et les branches de la coronaire, enfin la voie splénopancréato gastro duodénale.

- *les suppléances à point de départ situé sur une collatérale du tronc coeliaque* dont nous ne citerons que les anastomoses transdiaphragmatiques issues des artères musculo phréniques, la voie intercostohépatique et lombo-hépatique utilisant les accollements postérieurs du foie, la voie postérieure transligamentaire et les artéioles hépatiques, la voie paraveineuse par les vasa vasorum, la voie parabiliaire intéressant les réseaux glissoniens à partir des artéioles des voies biliaires (LAMARQUE : 269).

Il nous a paru utile d'insister sur la vascularisation hépatique tant portale qu'artérielle car nous aurons à envisager ces notions anatomiques à plusieurs reprises : pour certains problèmes physiopathologiques et diagnostiques, ainsi que pour certains détails de technique chirurgicale.

Après avoir envisagé l'anatomie macroscopique du foie il nous faut rappeler quelques notions sur la structure du parenchyme hépatique.

Le foie réalise donc un système vasculaire clos, placé en dérivation sur la circulation générale, avec deux voies d'entrée, artérielle et portale, une voie de sortie veineuse, très peu de sorties aberrantes, du moins à l'état normal, le système lymphatique représentant un échappatoire. Les rapports respectifs des éléments artériels, portaux, veineux sus-hépatiques et biliaires entre eux ont été très diversement décrits jusqu'aux travaux de PLATTEBORSE (370) en 1969 qui paraissent faire à l'heure actuelle la quasi unanimité.

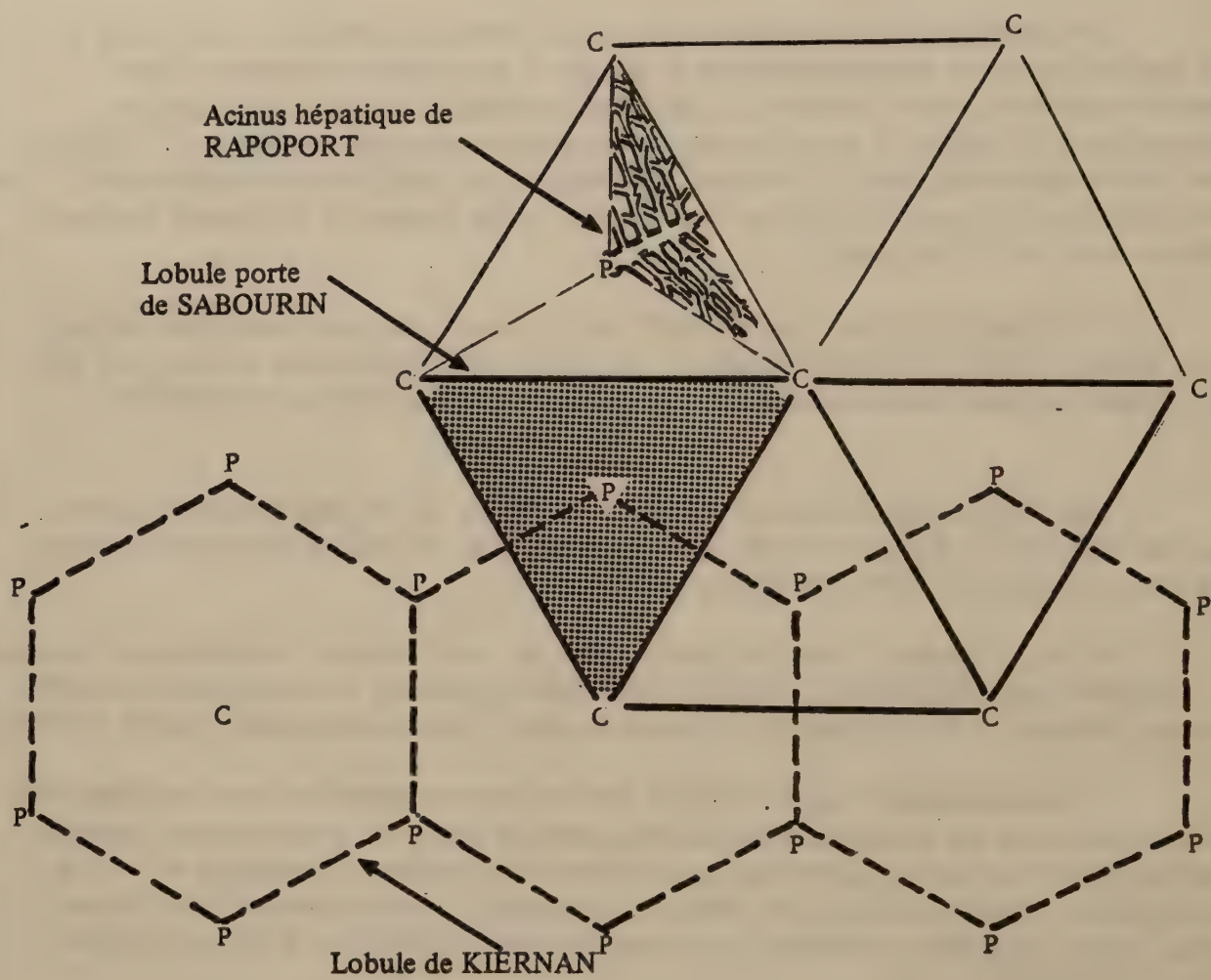


FIGURE 5 : Schéma de la lobulation hépatique autour des espaces portes (P) et des veines centrolobulaires (C).

Le lobule hépatique classique, décrit par KIERNAN en 1833 à partir de l'étude du foie de porc, a une structure hexagonale centrée sur la veine centro-lobulaire, rameau initial de la veine sus-hépatique, les espaces portes étant situés à la périphérie. En fait chez l'homme ces limites sont imprécises et fictives en comparaison de celles du porc.

Le lobule porte a été décrit par BRISSAUD et SABOURIN (73) à partir de l'étude du foie de phoque "pas plus différent de celui de l'homme que ne l'est celui du porc". Il a une structure triangulaire ayant à chaque sommet une veine centro-lobulaire, réunissant l'ensemble du parenchyme hépatique irrigué à partir d'un espace porte et dont la sécrétion est drainée par un canal biliaire. PLATTEBORSE, à partir de l'étude de la cinétique circulatoire fonctionnelle du foie par des embols colorés, a confirmé cette conception du lobule centré sur la veine porte.

Enfin, l'acinus hépatique, décrit par RAPPAPORT (391) représente l'unité structurale et fonctionnelle de base, petite masse parenchymateuse disposée autour de son axe nourricier et du canal excréteur biliaire qui lui est associé (cf. figure 5).

La veine porte est donc l'élément structural principal du foie, se divisant en veines portes distributrices qui vont se jeter à plein canal dans les sinusoides.

Au sein même du lobule porte la répartition tant artérielle que biliaire est encore discutée :

Pour ce qui est de l'artère hépatique, les injections colorées "in vivo" ont montré que sa distribution se faisait au niveau de l'espace porte terminal avec d'une part un contingent artériolaire destiné à la vascularisation des voies biliaires et de la veine porte et d'autre part, de nombreuses et importantes anastomoses comportant des sphincters et qui sont à sens unique. Quant aux artéioles qui vont se jeter directement dans le réseau sinusoidal telles que les décrit ELIAS (149) elles sont niées par PLATTEBORSE en tant que telles, mais il en existerait un petit nombre qui iraient se jeter directement dans les sinusoides à proximité de leur origine portale, contingent très minime au point de vue fonctionnel, l'essentiel du sang artériel étant déjà dérivé par les anastomoses artéroveineuses présinusoidales ce qu'OSTEAUX a confirmé par artériographie (350).

Quant au réseau biliaire, l'étude comparative des documents obtenus en immunofluorescence et en microscopie classique, permet d'affirmer qu'autour de chaque cellule hépatique existe un capillicule biliaire qui l'entoure complètement, réalisant un réseau à mailles continues qui est drainé dans les capillicules axiaux (ou trabéculaires) qui suivent strictement la travée hépatique avant de se jeter dans les canaux de HERING puis dans les canaux biliaires de l'espace porte. A la suite de nécroses des canaux biliaires après perfusions d'antimitotiques à forte pression dans l'artère hépatique, ISMAN (238) a particulièrement étudié la vascularisation de ces canaux biliaires. Il a montré que si cette vascularisation est assurée en majorité par les plexus artériels péribiliariers, elle comporte néanmoins un contingent issu du système porte, fraction de sang portal qui se mêle d'ailleurs au sang artériel par des communications hépatico-portes péribiliariers. Enfin ces canaux biliaires se drainent soit dans la veine porte, ce sont les "racines internes de la veine porte", soit directement dans les sinusoides hépatiques.

Il nous reste à envisager la circulation lymphatique du foie car elle joue un rôle certain dans la diffusion des cellules malignes à partir de métastases hépatiques. On distingue deux systèmes complémentaires :

— d'une part les voies lymphatiques du système porte qui se collectent dans l'espace de DISSE pour gagner l'espace porte par de petites ramifications le long des travées hépatiques et se diriger ensuite vers les ganglions du hile et du pédicule hépatique.

— d'autre part les voies lymphatiques du système sus-hépatique qui accompagnent les ramifications des veines sus-hépatiques pour aboutir aux ganglions profonds du thorax ou bien même directement au canal thoracique.



III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE



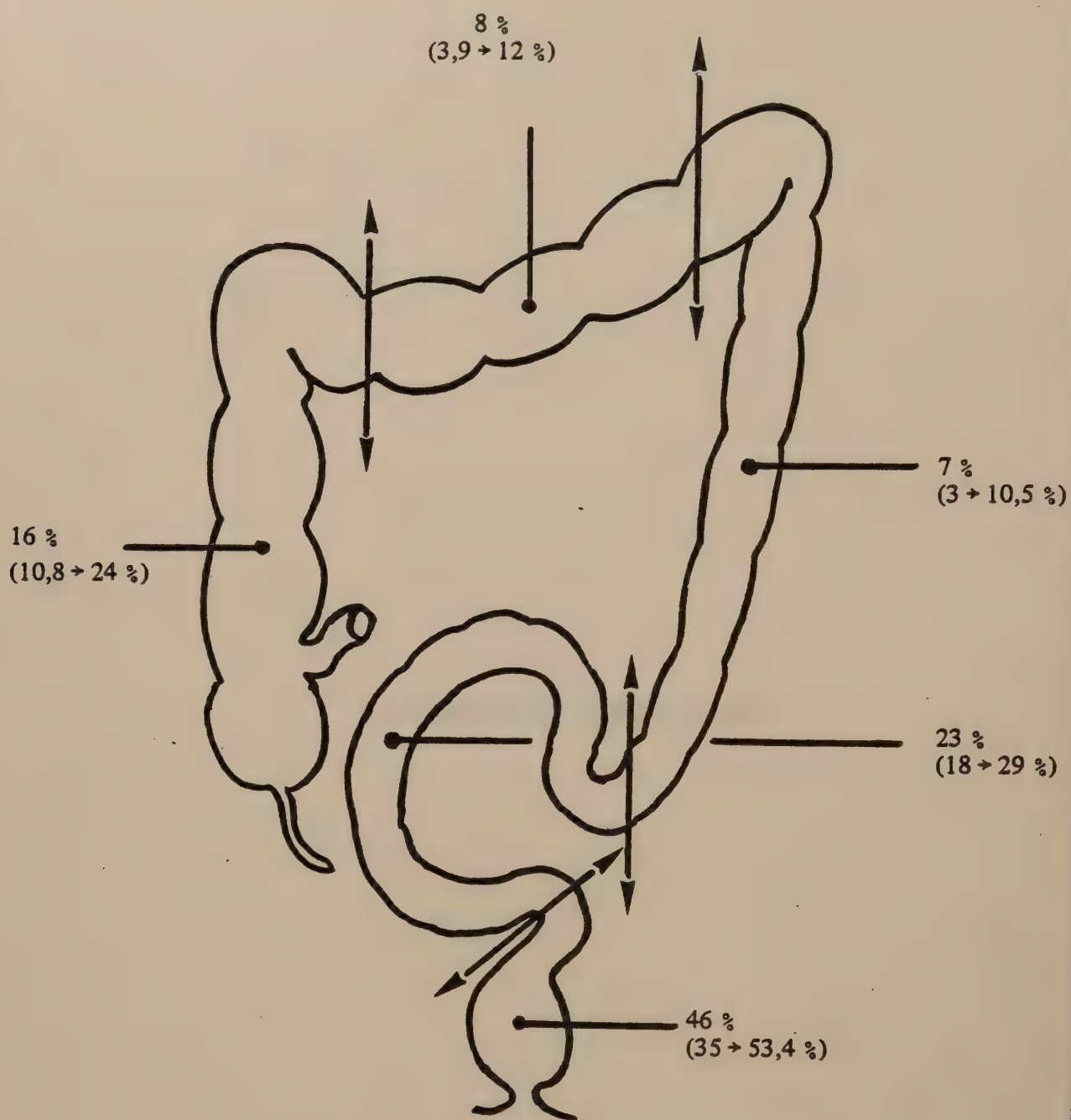


FIGURE 1 : Répartition topographique des cancers colorectaux d'après 13 publications regroupant 20.000 cas (7.42.49.121.157.194.202.231.279.321.351.376.475.).

"Modern operations for cancer of the colon and rectum are based on meticulous studies of the spread of cancer in operation specimens and the relationship between pathology and prognosis after surgical treatment"

B.C. MORSON

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES CANCERS COLORECTAUX.

● *La fréquence* des cancers colorectaux est en augmentation alors que celle des cancers gastriques est en régression. En France, les derniers chiffres, datant de 1967 font état de 9356 cancers coliques et 4111 cancers rectaux (77 - 169), avec une incidence de 37 cas nouveaux sur cent mille habitants chaque année (in 377). Ils peuvent se voir à tout âge : de 1 à 98 ans dans la série de 2313 cas de FALTERMAN (157), avec un âge moyen de 63 ans.

● On leur reconnaît certaines *causes prédisposantes retrouvées dans 10 % des cas environ* (56) :

. les polypes adénomateux et les adénomes villeux dont les relations avec l'adénocarcinome sont à peu près certaines (Ch. MAENHOUT Thèse Lyon 74).

. la polypose rectocolique familiale diffuse

. la rectocolite ulcérohémorragique, et la sigmoïdite plus rarement.

● *La topographie* est très variable d'une série à l'autre mais en moyenne, le cancer siège dans 16 % des cas au niveau du colon ascendant, 8 % sur le colon transverse, 7 % sur le colon descendant, 23 % sur le sigmoïde et 46 % sur le rectum et le rectosigmoïde (cf. figure 1).

L'aspect macroscopique :

- les tumeurs ulcéro-végétantes sont les plus fréquemment rencontrées (environ 80 % des cas) ;
- les tumeurs purement bourgeonnantes sont plus rares ;
- les formes infiltrantes, ne se voient que dans 2 % des cas ;
- certaines tumeurs sont polypoïdes et ressemblent macroscopiquement à un adénome villeux bénin.
- par ailleurs, on retrouve assez fréquemment des polypes bénins associés au cancer, proches de la tumeur ou bien disséminés sur le cadre colique (MOUCHET : 338 : 8 %).

— enfin l'existence de cancers colorectaux multiples n'est pas une éventualité rare puisqu'elle est retrouvée dans 1,2 à 11 % selon les auteurs (in PELTOKALLIO : 360) (GALANTE : 186).

L'aspect microscopique :

— la plupart des adénocarcinomes sont Lieberkühniens (377) :

. cellules cylindriques hautes, accolées par leurs faces latérales, leur pôle présentant des microvillosités. Leur sécrétion est très diminuée, sauf dans quelques cas de carcinomes à cellules muqueuses. On distingue des aspects tubulo-papillaires, des formes tubuleuses et des structures acineuses.

— il est des adénocarcinomes moins typiques à petites cellules cubiques ou polygonales très basophiles. Ces éléments se groupent en cordons, en travées, en petits massifs au sein d'un stroma toujours abondant ; ils peuvent réaliser une forme pseudocarcinoïde, surtout au niveau du colon droit.

— les carcinomes anaplasiques sont rares.

— les carcinomes colloïdes par contre sont retrouvés dans 20 % des cas, vastes plages de substance mucoïde où l'on retrouve des massifs glandulaires, des tubes distendus et parfois rompus, des travées cellulaires ou des cellules isolées en bague à chaton. Ils sont souvent en relation avec les tumeurs villeuses (SYMONDS : 452).

— les carcinomes épidermoïdes sont exceptionnels.

Enfin, dans presque tous les cas, il existe un stroma très inflammatoire parsemé de microabcès. En périphérie, la scléro lipomatose est constante avec des abcès dont la taille et l'extension peuvent faire illusion sur l'étendue de la prolifération.

Les polypes représentent un cas particulier car même sous une apparence bénigne ils peuvent parfois présenter une petite plage de dégénérescence qui peut suffire à elle seule à donner — rarement il est vrai — des métastases hépatiques (MANHEIMER : 303). Sur 242 exérèses de polypes colorectaux, WENCKERT en a retrouvé 26 % de malins (476).

● *L'étude de l'envahissement locorégional* est un élément capital dans l'appréciation d'un cancer colorectal, ce que MILES puis DUKES et enfin MORSON ont cherché à codifier.

. l'atteinte plus ou moins importante de la circonférence intestinale n'a pas une grande importance,

. par contre *l'extension intramurale* est un élément très important dont les différents stades ont été codifiés par DUKES : (145)

- stade A : avec envahissement confiné à la paroi intestinale.
- stade B : où l'envahissement atteint les tissus adjacents en respectant les ganglions.
- stade C : où les ganglions sont envahis.
- stade D : lorsqu'il existe des métastases à distance.

A cette classification essentiellement macroscopique, MORSON (336) a substitué une classification s'appuyant davantage sur l'examen microscopique, mais somme toute parallèle : c'est celle qui est utilisée dans le service :

- stade 0, avec envahissement confiné à la seule muqueuse.
- stade A, où l'envahissement franchit la muscularis mucosae
- stade B, où la tumeur envahit la musculuse
- et stade C, avec atteinte de la séreuse.

On complète cette classification d'envahissement intramural en précisant l'éventuelle atteinte des ganglions : il existe des sous-classes selon que l'atteinte ganglionnaire concerne les ganglions paracoliques ou l'ensemble de la chaîne. Comme nous le verrons lors du paragraphe sur les critères de pronostic cette classification de DUKES-MORSON est justifiée. Du fait du retard fréquemment apporté au diagnostic, la majorité des cancers en sont déjà au stade C, tandis que les stades A sont rares (10 % environ).

● *L'extension ganglionnaire* est fréquente puisqu'elle est retrouvée dans 34 à 68 % des cas (338 - 172 - 195 - 202). Elle a été particulièrement étudiée par GILCHRIST (195 - 196) qui signale que plus on recherche les ganglions, plus on en retrouve d'envahis, envahissement qui est d'ailleurs souvent purement microscopique, constatation qui oblige les anatomopathologistes à beaucoup de rigueur.

Les cellules tumorales sont d'abord confinées dans l'espace sous capsulaire des ganglions amenées par les vaisseaux lymphatiques afférents. A un stade plus avancé les cellules néoplasiques envahissent l'ensemble du ganglion mais il est rare que l'on puisse voir une extension au travers de la capsule. Sans les formes avancées, on peut observer un envahissement rétrograde des ganglions situés au dessous de la tumeur (7 % : 202).

Cet envahissement ganglionnaire n'est pas en relation directe avec la taille de la tumeur ; en effet de grosses tumeurs peuvent être indemnes d'envahissement ganglionnaire tandis que de petites tumeurs peuvent présenter un envahissement précoce (442). Cette notion semble être en rapport avec le degré de différenciation de la tumeur colorectale : si le degré de malignité est faible l'envahissement ganglionnaire n'est retrouvé que dans 25 % des cas, contre 50 % si le degré de malignité est moyen et 80 % lorsque la malignité est prononcée.

De même plus le stade d'envahissement intra mural est avancé, plus grande sera l'atteinte ganglionnaire.

• *L'extension vasculaire* est également intéressante à étudier car elle est en relation directe avec la formation des métastases, par l'intermédiaire des embols de cellules néoplasiques comme nous le verrons au chapitre de la physiopathologie. Les statistiques sont assez divergentes les unes montrant un envahissement veineux parallèle à l'envahissement ganglionnaire (BROWN : 74), les autres (SWINTON : 450) montrant un envahissement ganglionnaire isolé dans 21,5 % des cas, veineux isolé dans 10,5 % des cas, et mixte dans 14 % des cas.

Il semblerait que cette atteinte veineuse soit surtout en relation avec le degré de malignité de la tumeur (4,9 % pour les degrés faibles contre 22,9 % pour les degrés élevés (DUKES : 146). ainsi qu'avec l'importance de l'extension intra et surtout extra-murale.

Quant aux métastases à distance, elles se font essentiellement vers le foie (26 %), les os (6 %), les poumons (5 %), le péritoine (4 %) et le cerveau (2 %). (POTET : 377). Nous étudierons plus avant les métastases hépatiques.

Des critères de pronostic peuvent être établis pour une grande partie des éléments étiologiques et anatomopathologiques que nous venons d'énumérer :

- les cancers colorectaux des sujets jeunes, inférieurs à 50 ans, sont de moins bon pronostic que les autres.
- la survie est supérieure chez les femmes (PESTANA : 362)
- parmi les causes prédisposantes, des antécédents de recto-colite et les cancers développés sur polyposé familiale sont de mauvais pronostic
- la topographie du cancer n'aurait pas d'incidence significative sur la survie pour PESTANA, mais SAN FELIPPO (413) de la MAYO CLINIC observe une survie décroissante pour les cancers du colon descendant (65 % à 5 ans), du sigmoïde (57 %), du colon ascendant (50 %) du rectum (48 %) et du transverse (46 %)
- l'existence de cancers multiples est un facteur péjoratif (33 % à 5 ans)
- les tumeurs de petite taille sont souvent de moins bon pronostic que les tumeurs volumineuses (40 % contre 66 % à 5 ans) (BUCKWALTER : 81), opinion confirmée par SPRATT et SPJUT (453).
- les tumeurs infiltrantes sont plus graves que les tumeurs bourgeonnantes car elles métastasent plus précocément
- l'infiltration lymphocytaire péri-tumorale serait pour ACKERMAN et SPRATT de meilleur pronostic
- le degré de malignité influe d'autant plus péjorativement sur la survie qu'il est plus élevé (DUKE : 146)
- l'adénocarcinome polypoïde est de bien meilleur pronostic que les carcinomes colloïdes (83 % contre 23 % à 5 ans pour SCUDAMORE : 419).

STADES SELON DUKES—MORSON Ganglions ⊕ ou ⊖	A ⊖	A ⊕	B ⊖	B ⊕	C ⊖	C ⊕
Nombre de cas	66	3	150	58	379	329
ETAT GENERAL A 5 ANS :						
➤ Vivant, sans autres précisions			1 %		1 %	
➤ Vivant, sans récurrence	71 %	67 %	61 %	48 %	39 %	13 %
➤ Vivant, mais avec cancer évolutif	3 %	0 %	3 %	5 %	3 %	2 %
➤ Mort, de cause intercurrente	20 %	33 %	16 %	0 %	16 %	3 %
➤ Mort du fait du cancer	6 %	0 %	18 %	47 %	40 %	80 %

TABLEAU 1 : Survies à 5 ans en fonction de l'envahissement intramural selon DUKES—MORSON et de l'atteinte ganglionnaire éventuelle (COPELAND : 121).

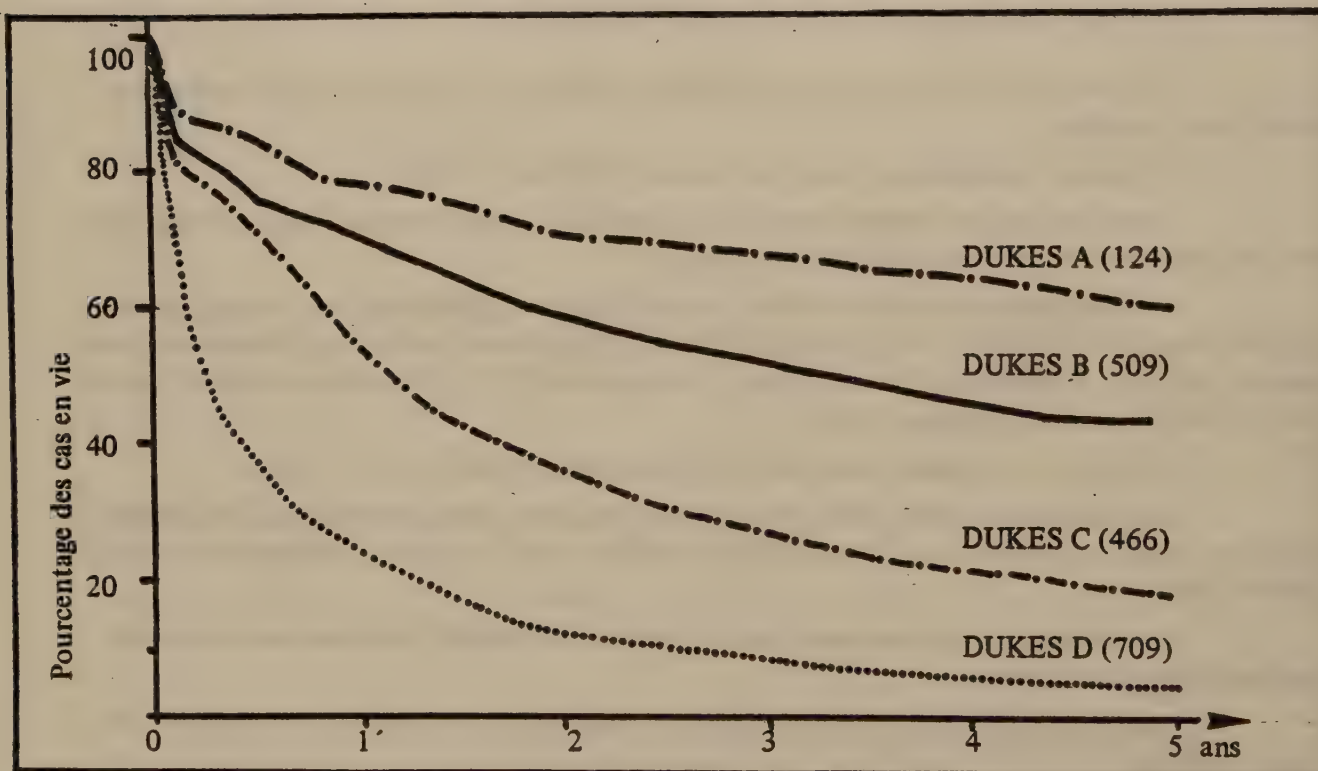


FIGURE 2 : Survies selon la classification de DUKES (FALTERMAN : 157).

En fait le facteur pronostique majeur est l'étendue de l'envahissement intramural, surtout lorsqu'il s'accompagne d'une atteinte ganglionnaire : plus la paroi intestinale est envahie plus le pronostic est sévère, pronostic encore aggravé par un envahissement ganglionnaire éventuel. La statistique de COPELAND (121) portant sur 985 cas traduit bien cette valeur pronostique (cf. tableau 1) de même que les courbes de survies de la série de 1808 cas de FALTERMAN (157) (cf. figure 2).

Outre cet envahissement local et/ou locorégional, la présence de métastases à distance conditionne également le pronostic, tout particulièrement les métastases hépatiques puisque ce sont elles qui donnent la plus courte survie si on les compare aux métastases pulmonaires, osseuses ou cérébrales (PESTANA : 362).



AUTEURS	Ref.	Pourcentage de métastases hépatiques synchrone	Nombre de cancers concernés	Localisation des cancers
GALANTE	186	7,6	975	Colique
CADY	88	8,5	3160	Colorectale
MARCHAL	306	8,7	666	Colorectale
IMPERATI	in 306	10	411	Colorectale
RANSOM	388	10,7	448	Colique
FRANCILLON		13	284	Colorectale
HUGUIER	232	13	238	Colorectale
NIELSEN	343	14	901	Rectale
MOUCHET	338	15	500	Rectale
OTTENHEIMER	351	17,3	5572	Colorectale
BUSSEY	85	18	2783	Colorectale
GLENN	198	18	184	Colorectale
OXLEY	352	18	640	Colorectale
RANSON	389	18,6	118	Colorectale
NIELSEN	342	19	554	Colique
SCHWARTZ	418	21,5	818	Colorectale
WOOD	483	24	180	Colorectale
BENGMARK	44	24,4	156	Colorectale

TABLEAU 2 : Fréquence des métastases hépatiques synchrones d'après 18 statistiques.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES METASTASES HEPATIQUES.

La fréquence des métastases hépatiques synchrones est très variable d'une série à l'autre : la revue de la littérature nous a ainsi permis de retrouver des taux allant de 7,6 % à 24,4 % des cas de cancers colorectaux. Sur les 18 588 cancers colorectaux concernés, nous avons compté 3246 cas de métastases synchrones, soit un taux de 17,46 % nettement supérieur à celui de la statistique du service (13 %) (cf. tableau 2).

Le taux global des métastases hépatiques est nettement plus élevé : JASNOGRADSKY en 1907 en retrouvait dans 33 % des cas (in 462) tandis que les statistiques plus récentes de DELARUE (133) et CEDERMARK (101) font état de 47 % de métastases hépatiques dans des séries autopsiques de 59 et 456 cas de cancers colorectaux.

Différents auteurs ont cherché à savoir si telle ou telle localisation du cancer primitif entraînait une incidence métastatique particulière, mais les résultats sont contradictoires. FISHERMANN estime qu'il n'y a pas d'incidence significative alors que RANSON trouve des pourcentages faibles de métastases pour les cancers rectaux et du colon transverse (10 %), modérés pour les cancers coliques droits et sigmoïdiens (20 %) et élevés pour les cancers du colon descendant (33 %). A l'opposé OTTENHEIMER (351) trouve les pourcentages les plus élevés pour les cancers rectaux (39 %), les autres localisations donnant 15 à 20 % de métastases. Quoiqu'il en soit, globalement, les cancers du colon gauche sont plus métastasants que les cancers du colon droit (321).

Seule la statistique de RANSON (388) précise le degré d'atteinte ganglionnaire : dans une série de 43 métastases hépatiques d'origine colique il note 53,4 % d'envahissement ganglionnaire, 23,3 % de ganglions indemnes et 23,3 % de ganglions qui n'ont pas été examinés. Ce taux relativement faible d'atteinte ganglionnaire pourrait correspondre à la prédominance de l'envahissement veineux dans la genèse des métastases. Cela souligne aussi le rôle du type de malignité de la tumeur : les cancers peu différenciés donnent des métastases plutôt précocément. Inversement, sur 31 cas de cancers rectaux inextirpables, MOUCHET (338) ne retrouve des métastases que 14 fois.

Enfin la présence de métastases hépatiques synchrones s'accompagne parfois d'autres métastases disséminées dans l'organisme, mais les publications sont peu précises sur ce point. OZARDA et PICKREN (353) sur 150 cas de métastases hépatiques autopsiées n'en retrouvent que 11 cas vraiment libres de toute autre métastase mais il s'agit évidemment de formes très évoluées.

LES ASPECTS MACROSCOPIQUES DES METASTASES.

Dans la grande majorité des métastases d'origine colorectale l'aspect est celui d'une ou plusieurs **formations nodulaires** blanc grisâtres, à répartition plus ou moins diffuse, saillantes ou déprimées. Leur consistance est ferme, granuleuse, voire ligneuse, les remaniements secondaires sont fréquents : plaques nécrotiques jaunâtres, kystisation parfois complète, apoplexies massives. On peut observer des altérations du parenchyme adjacent : essaimage lymphatique infiltrant les espaces portes jusqu'aux ganglions hilaires, oblitérations portales ou veineuses sus-hépatiques par des thrombi cruoriques ou tumoraux, enfin, parfois des secteurs verdâtres rétentionnels.

Les métastases d'origine colorectale se caractérisent souvent par leur nombre limité, leur volume assez important, masses saillantes mais déprimées en leur centre par un large "plateau" (133) et délimitées par un rebord abrupt.

A la coupe, ces métastases sont assez souvent confluentes et on retrouve fréquemment en leur centre des remaniements nécrobiotiques.

Les autres aspects sont plus rarement rencontrés, qu'il s'agisse de celui de la diffusion lymphangitique avec ses taches de bougie sous glissoniennes ou de l'aspect infiltratif, les plages néoplasiques disséquant littéralement le parenchyme hépatique et lui conférant une structure granitique très singulière.

L'étude de la distribution de ces métastases est intéressante (353) car elle montre que dans 70,5 % des cas, les métastases sont réparties tant à la surface du foie qu'au sein du parenchyme. Les métastases exclusivement superficielles se voient dans 18,5 % des cas tandis qu'elles sont uniquement profondes dans 11 % des cas : ceci explique les erreurs par défaut du diagnostic per opératoire.

On retrouve une répartition uni ou bilobaire de ces métastases selon des proportions variables. Les métastases bilatérales sont les plus fréquentes (76 - 78 %) tandis qu'elles sont exclusivement droites dans 19 % des cas et gauches dans 3 % des cas pour OZARDA.MANSFIELD (304) quant à lui retrouve 10 % de localisations unilatérales droites et 14 % de localisations unilatérales gauches.

La taille de ces métastases peut également être très variable, du petit nodule gros comme une tête d'épingle jusqu'à l'énorme masse déformant l'abdomen : la plus grosse métastase connue a été citée par CHRISTIAN (in 479) ; elle pesait 15,110 kg. Dans un tiers des cas, ces métastases ont un diamètre inférieur à 2 cm ce qui explique le manque de spécificité de la plupart des moyens d'investigation, scintigraphiques en particulier (353).

Il a été proposé de classer ces envahissements hépatiques en 3 stades différenciant les atteintes bilatérale et unilatérale de la métastase solitaire. En règle générale les survies sont d'autant plus courtes que l'envahissement est important.

LES ASPECTS MICROSCOPIQUES.

Habituellement, la lecture des coupes histologiques est simple lorsque le prélèvement a été fait au bistouri en per opératoire, le cancer primitif étant connu. L'image microscopique caractéristique qui permet de parler de métastase hépatique est l'existence d'une prolifération tumorale maligne, de structure étrangère au parenchyme hépatique. La métastase reproduit souvent l'épithélium de la tumeur primitive plus ou moins bien différencié, rendant de ce fait le diagnostic plus ou moins facile : cellules polymorphes, glanduliformes, parfois mucipares, à gros noyaux très chromatiques, irréguliers, présentant parfois des inclusions intranucléaires (265).

La transition entre les deux tissus est brutale, les cellules épithéliales glandulaires refoulant les travées d'hépatocytes et formant des ensembles plus ou moins homogènes, le plus souvent à partir de sinusoides envahis. Les hépatocytes refoulés peuvent former des îlots dispersés qui seront progressivement détruits.

En effet on assiste à la pénétration des cellules cancéreuses dans la lumière même des sinusoides, sans destruction kupfferienne et sans atteinte précoce de la cellule hépatique. Les sinusoides sont littéralement injectés de cellules cancéreuses qui se moulent sur leur trajet, puis les dilatent peu à peu en écrasant, par action mécanique, les cellules propres du parenchyme hépatique. L'architecture kupfferienne disparaît alors et il se constitue un stroma tardif propre à la métastase (ceci à l'inverse d'autres métastases du type infiltrant, où la charpente conjonctive du foie reste en place).

Outre cet envahissement par voie hématogène, DELAGE (132) décrit le même processus d'envahissement et de refoulement du parenchyme hépatique à partir des lymphatiques, mode d'envahissement qui serait commun à tous les épithéliomas secondaires du foie quelqu'en soit l'origine.

LES RAPPORTS AVEC LE FOIE DANS SON ENSEMBLE sont intéressants à préciser sur deux points particuliers :

1. Les frontières avec le parenchyme hépatique (SHERRICK : 425).

Nous venons de voir que dans les métastases d'origine portale, les limites entre travées cellulaires néoplasiques et parenchyme hépatique sont nettes. Par l'association de plusieurs colorations, hémalum - éosine (HE), uranium silver (US) et acidrine orange (AO), SCHERRICK isole 4 zones différentes :

La zone 1 est celle du parenchyme hépatique normal : le cytoplasme est coloré en rouge par l'H.E., en rose par l'US et en vert fluorescent par l'AO.

La zone 2 est une bande de 300 à 600 microns de large, adjacente au foie normal, où les colorations à l'HE et à l'US sont normales mais où le cytoplasme devient progressivement jaune fluorescent à l'AO.

La zone 3 est une étroite bande de 50 à 100 microns de large, adjacente à la tumeur. Les hépatocytes y sont souvent comprimés. La coloration à l'HE est normale mais avec l'US on observe une argyrophilie intense, le cytoplasme devenant noir ou gris sombre tandis qu'avec l'AO le cytoplasme est jaune foncé comme dans la zone 2.

La zone 4 enfin représente la tumeur proprement dite : le cytoplasme est légèrement basophile à l'HE, argyrophobe à l'US tandis qu'à l'AO le cytoplasme prend une teinte rouge orange identique à celle des noyaux.

La frontière entre les zones 3 et 4 est pratiquement toujours franche quelle que soit la coloration. On observe parfois un aspect pseudo-encapsulé péri tumoral correspondant à des cellules argyrophiles laminées ayant dans l'espace une forme de disque très aplati.

Il n'a pu être mis en évidence de destruction des cellules péri tumorales, cellules remplacées par des cellules tumorales. Il n'a pas non plus été vu d'envahissement tumoral dans l'espace de DISSE.

L'existence de ces zones est difficilement explicable car on ne peut faire la part entre les rôles de la compression, de l'inflammation, de la vascularisation et éventuellement la transformation du tissu normal en tissu malin. Cette transformation maligne ne peut être exclue car il existe parfois une continuité entre cellule tumorale et cellule hépatique : il pourrait peut être y avoir un phénomène dit de "croissance appositionnelle" ou de "recrutement" : un gène anormal provenant des cellules cancéreuses pénétrerait les cellules du parenchyme adjacent pour contaminer le noyau, source possible d'un comportement tumoral ultérieur. Cette idée qui est acceptée pour les tumeurs primitives du foie reste discutée pour les métastases hépatiques. DELAGE a d'ailleurs trouvé, exceptionnellement il est vrai, une métastase d'un cancer de l'angle droit, mucipare, présentant des images histologiques d'envahissement par la travée cellulaire hépatique (132).

ALBUKERK et DUFFY (10) ont étudié en microscopie électronique le parenchyme adjacent aux métastases. Ils ont noté des altérations mitochondriales dégénératives, une dilatation kystique du reticulum endoplasmique, des quantités accrues de matériel osmiophile, parfois des stades variés d'autophagocytose et enfin des vacuoles lipidiques à l'intérieur des hépatocytes. Dans 75 % des cas ils ont retrouvé des inclusions paracristallines mitochondriales qui seraient causées par la précipitation de phospholipides. Ils estiment que ces altérations de type hypoxique et métabolique sont le résultat d'une congestion chronique passive et d'une stase biliaire entraînée par les nodules tumoraux.

2. L'importance du type de stroma et de la vascularisation des métastases.

On distingue deux types de stroma et, parallèlement, deux types vasculaires :

. Le stroma conjonctif classique concerne les nodules habituellement bien délimités : il est néoformé, plus ou moins vasculaire selon le type de la tumeur, mais cette vascularisation est à prédominance artérielle, par néo-angiogénèse comme nous le verrons au chapitre de physiopathologie.

. L'autre type de stroma, plus rare, constitue le substratum des formes infiltratives, mais aussi des métastases nodulaires de petites dimensions. Il est caractérisé par l'absence de limites précises, mais la charpente conjonctivo-vasculaire pré-existante demeure relativement indemne et sert de support à la tumeur. Les espaces portes demeurent toujours visibles et parfois même le dessin lobulaire des capillaires sinusoides y est conservé.

La vascularisation des métastases hépatiques a fait l'objet de nombreux travaux et nous en rappelons les principaux travaux par ordre chronologique :

— SEGALL, dès 1923 fait une description précise de cette vascularisation avec ses artères péri-nodulaires qui envoient de fines branches à l'intérieur des métastases, les extra-vasa péri-tumoraux d'origine portale ainsi que les branches biliaires refoulées ou comprimées (420). Il mettait donc déjà en évidence le rôle prépondérant de la vascularisation artérielle.

— WRIGHT (486), en 1937, à l'aide d'injections vasculaires affine cette description. Au tout début, on observe une réticulation capillaire à l'intérieur du tissu tumoral et le drainage se fait par la veine porte. Quand la tumeur croît, le stroma conjonctif se développe et l'on constate la formation de corbeilles artériolaires tandis que les veines adjacentes sont oblitérées, plus par endophlébite que par invasion tumorale. Le drainage se fait toujours par le système porte.

— BREEDIS et YOUNG (69), en 1954, estiment, en s'appuyant sur des injections artérielles et portales que l'apport vasculaire des métastases est très largement, sinon exclusivement artériel, que l'arrivée des cellules néoplasiques circulantes se fasse par voie portale ou artérielle. Ils notent cependant, chez une petite métastase d'origine colique, une vascularisation mixte, 20 % de celle-ci environ étant d'origine portale et 80 % artérielle. Ils proposent, sur ces bases, de lier l'artère hépatique à titre de thérapeutique des métastases hépatiques.

— DELARUE (133) décrit en 1963, à partir d'injections vasculaires hépatiques post-mortem, outre les 2 types de stroma déjà envisagés, 2 types de vascularisation. Le stroma néoformé s'accompagne de néo vaisseaux voire même d'un pédicule développé aux dépens du système artériel hépatique. Quant au stroma infiltratif, il s'accompagne d'une vascularisation mixte.

— HEALEY (208) en 1965, décrit, à partir d'expériences d'injection et corrosion vasculaires, 3 types de vascularisation :

— *TYPE I* : qui correspond aux foies infiltrés de façon diffuse, les nodules n'étant pas visibles après moulage. Les canaux biliaires et les vaisseaux ont un calibre réduit comme s'ils avaient été comprimés par le parenchyme infiltré.

— *TYPE II* : qui correspond aux foies nodulaires, les vaisseaux et les canaux biliaires étant refoulés en position sous capsulaire par une masse avasculaire

— *TYPE III* : où les artères et les canaux biliaires ont un aspect normal au niveau de la métastase tandis que les branches de la veine porte en sont totalement exclues, les grosses branches de la veine porte se terminant de façon brutale à la périphérie de la tumeur.

Habituellement pour chaque foie examiné, il n'existait qu'un seul type de tumeur. Les métastases d'origine colorectale sont le plus souvent du type III et parfois du type II.

— MONJO et MATSUMURA (218) en 1965 étudient les métastases hépatiques de sarcomes 256 de WALKER chez le rat : les grosses métastases ont une vascularisation à prédominance artérielle mais aussi un contingent portal périphérique tandis que les petites métastases auraient une vascularisation portale prédominant sur la vascularisation artérielle.

— DARGENT et Coll. (129) en 1971, confirment qu'il n'y a pas de néoangiogenèse d'origine portale et que les métastases sont cernées par une corbeille artérielle périnodulaire. Les vaisseaux radiaires qui en émanent sont inconstamment retrouvés et il existe fréquemment une nécrose centro-nodulaire. Le retour veineux se fait de façon précoce et constante par les veines sus-hépatiques.

— PINET (368) en 1972, précise à l'aide de microangiographies que la vascularisation hépatique n'est pas ou peu modifiée par les métastases de moins d'un centimètre de diamètre. Au delà, les injections veineuses montrent des images avasculaires tandis que les injections artérielles montrent soit des images de vascularisation intratumorale sous la forme de pelotons anarchiques, soit des images de vascularisation péri-tumorale sous la forme de corbeilles.

— SUZUKI (449) en 1972, étudie à partir de 117 néoplasmes hépatiques mixtes, l'importance de cette vascularisation : dans 13 % des cas la tumeur est faiblement vascularisée, dans 23 % des cas elle l'est moins que le parenchyme hépatique adjacent, dans 39 % des cas elle l'est plus que le parenchyme, dans 12 % elle est hautement vascularisée et enfin dans 13 % des cas il n'a pu

être établi de classification.

La synthèse de tous ces travaux dispersés a été faite par ACKERMAN et LIEN (3 - 280 - 5 - 6) qui, de 1969 à 1974 ont cherché à résoudre les contradictions constatées. Finalement donc les métastases de petit volume de moins de 30 milligrammes et de moins d'un millimètre de diamètre, ont une vascularisation mixte, tant artérielle que portale, sans néo-vascularisation. Les tumeurs légèrement plus grandes, de 1 à 2 mm de diamètre, induisent le développement de néo-vaisseaux qui encerclent la tumeur, néovaisseaux dérivés soit de la circulation artérielle soit de la circulation portale, soit des deux. Les métastases plus volumineuses ont une vascularisation à prédominance artérielle que complète un petit contingent portal. Les plexus artériels péri-tumoraux sont composés de vaisseaux irréguliers et tortueux, d'un diamètre allant de 25 à 75 microns. Les branches de la veine porte s'arrêtent brusquement à la frontière de la tumeur ; on peut observer parfois un mélange des injections colorées au niveau des branches de la veine porte d'un diamètre de 250 à 350 microns.

Les expériences de ligatures vasculaires ont montré qu'il existait des shunts entre les vascularisations artérielles et portales, la ligature de l'artère hépatique étant partiellement compensée au niveau de la corbeille périnodulaire métastatique par un apport de sang portal.

Habituellement, plus la métastase grossit et moins son centre est vascularisé, et l'on constate alors une nécrose centro-nodulaire au sein de laquelle survivent néanmoins quelques cellules néoplasiques.

Nous verrons ultérieurement que ces notions anatomo-pathologiques sont à la base de tentatives thérapeutiques multiples.



IV. PHYSIOPATHOLOGIE



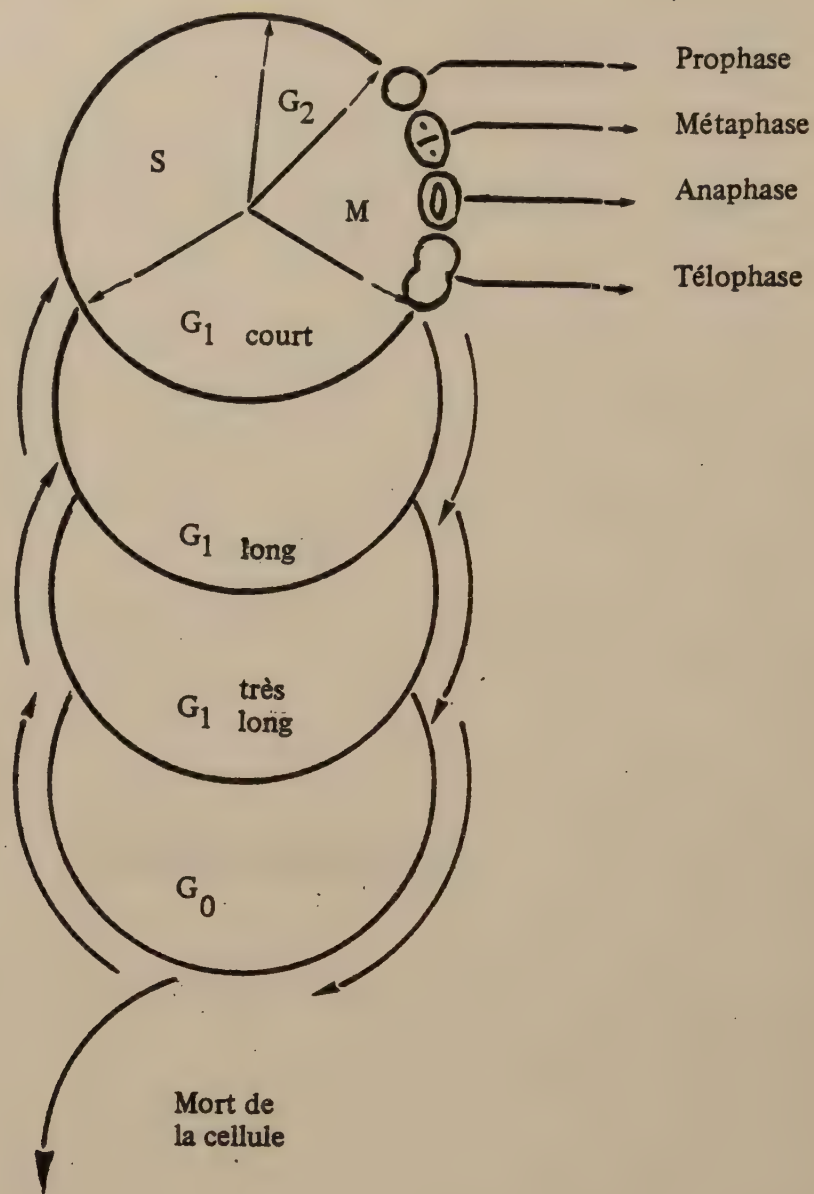


FIGURE 1 : Cycle cellulaire.

*“Ce qui est simple est faux,
ce qui est compliqué est incompréhensible”*

PAUL VALERY

1. Le Cycle cellulaire et la cellule cancéreuse.

Avant d'envisager la cellule cancéreuse elle-même il faut tout d'abord rappeler quelques notions fondamentales qui sont à la base des chimiothérapies actuelles.

Le Cycle cellulaire :

Les cellules se divisent à intervalles plus ou moins réguliers, périodiquement, cycliquement d'où la notion de cycle cellulaire. Celui-ci correspond à la durée qui sépare deux mitoses. Au cours de ce cycle, plusieurs phénomènes vont s'accomplir, permettant de décrire quatre phases successives (cf. figure 1).

– LA PHASE G 1 : une mitose vient de se produire, la cellule entre dans la première phase de son cycle, la phase G1 ou post-mitotique. C'est une période pendant laquelle la cellule va essentiellement assurer sa croissance mais aussi remplir le rôle physiologique qui lui est attribué dans l'organisme, tout ceci impliquant des synthèses protéiques. Cette phase G1 occupe environ la moitié du cycle mais elle peut être très augmentée (phase G1 longue).

– LA PHASE S est la période pendant laquelle la quantité d'ADN du noyau va passer progressivement du simple au double : c'est donc au cours de cette phase que se produit la duplication de l'ADN et non pas au cours de la prophase comme on le pensait auparavant. Elle occupe environ un tiers du cycle.

– LA PHASE G 2 est la phase prémitotique, donc précédant la mitose et la préparant. La synthèse d'ADN diminue progressivement. Les protéines qui formeront le fuseau sont synthétisées. C'est une période brève, durant de 2 à 8 heures.

– LA PHASE M dure elle aussi peu de temps, 6 à 8 heures, et correspond à la mitose avec ses quatre étapes bien connues :

. la prophase avec disparition de la membrane nucléaire, condensation et division des chromosomes en deux chromatides encore réunis en un point : le centromère. Les deux centrioles migrent en deux pôles diamétralement opposés, le fuseau apparaît.

. la métaphase où chacun des chromosomes se fixe par le centromère sur une fibrille du fuseau. Ils se disposent dans un plan médian : la plaque équatoriale.

. l'anaphase où les chromatides se séparent et migrent en sens opposé vers les centrioles.

. la télophase, où une membrane nucléaire se reforme autour de chacun des deux amas de chromosomes. Le fuseau disparaît et le cytoplasme se scinde en deux parties entourant les deux nouveaux noyaux.

– LA PHASE G₀ : les quatre phases que nous venons de décrire représentent pour la cellule le plus court chemin pour aller d'une mitose à l'autre. En effet, lors de la phase G₁, une cellule peut "sortir du cycle" et entrer dans une phase de repos, période de quiescence dont la durée n'est pas définie : c'est la phase G₀ (zéro). La cellule a alors une activité très réduite et même une vie quasi végétative. Elle est mise en disponibilité, en réserve. Au bout d'un temps très variable, de quelques heures à plusieurs jours, deux possibilités peuvent se présenter :

- soit la cellule va réintégrer le cycle, sous l'effet d'un stimulus adéquat qui n'est pas encore connu,
- soit ce retour dans le cycle ne sera plus possible et la cellule va mourir sans s'être reproduite

Ainsi dans une population cellulaire –tumorale ou non – nous allons trouver deux groupes de cellules dans un pourcentage variable :

- celles qui sont engagées dans le cycle et s'y trouvent dans l'une ou l'autre phase, contribuant à la prolifération de la population
- celles se trouvant momentanément hors du cycle, mais disponibles et pouvant le réintégrer à moins qu'elles ne meurent.

Il apparaît ainsi évident que la rapidité de croissance d'un ensemble cellulaire est fonction non seulement de la durée du cycle, mais également, du nombre de cellules engagées dans le cycle : ainsi deux populations équivalentes au départ, composées d'éléments à cycle égal, auront une croissance variable en fonction de leur nombre respectif de cellules en état de repos c'est à dire en G₀. L'importance de cet élément dans le calcul de toute prolifération cellulaire a conduit à isoler un nouveau paramètre : le coefficient de prolifération cellulaire ou index mitotique qui se définit comme "un index chiffrant la proportion des cellules de la population engagée dans un cycle de division cellulaire" (TUBIANA in 259). Si toutes les cellules sont engagées dans le cycle, ce coefficient est égal à 1 ; il est inférieur à l'unité dans le cas contraire et, plus la croissance est lente, plus il est faible. En fait le coefficient de prolifération d'une tumeur n'est pas univoque car la cinétique cellulaire au sein même de la formation tumorale peut varier d'une région de la tumeur à l'autre, probablement en raison des conditions circulatoires : plus on s'éloigne des vaisseaux nourriciers plus le coefficient de prolifération diminue.

La seule différence fondamentale entre la prolifération des cellules normales et celle des cellules tumorales réside dans l'existence de mécanismes régulateurs de stimulation ou d'inhibition. La première apparaît en cas de réduction du volume de l'organe (le foie par exemple après hépatectomie comme nous le reverrons) et aboutit à une surproduction compensatoire. La seconde se produit dès qu'est atteint le volume "normal". Des inhibiteurs spécifiques d'organes et non spécifiques d'espèce ont été décrits sous le nom de chalones . les hormones sont également connues pour leur double rôle de stimulateurs et d'inhibiteurs.

La prolifération des cellules cancéreuses n'obéit pas, au contraire, à ces mécanismes (encore que certaines tumeurs seraient sensibles à l'action des chalones et que d'autres le sont à celles des hormones).

2. Les structures tumorales.

Les tissus tumoraux et tout particulièrement ceux des épithéliomas, sont constitués par des ensembles hétérogènes de populations cellulaires qui peuvent être schématiquement ramenées à quatre :

- la population cancéreuse proprement dite
- la population cellulaire des endothéliums vasculaires qui produit la néoangiogenèse dont le rôle est fondamental dans le développement tumoral
- l'ensemble des populations cellulaires inflammatoires "importées" et autochtones qui constituent la stroma-réaction et l'inflammation de résorption.
- à ces populations il faut ajouter encore celle des tissus sains avoisinants qui tentent de s'opposer à l'extension tumorale.

a) *la population des cellules cancéreuses* : elle constitue le tissu tumoral proprement dit, qui se caractérise par une prolifération cellulaire incoordonnée et envahissante. La vitesse de prolifération de cette population cancéreuse traduit en partie le potentiel malin d'une tumeur. L'importance du tissu cancéreux par rapport au volume total de la tumeur est variable. Généralement le rapport du volume de la population des cellules cancéreuses au volume total de la tumeur tend à diminuer du fait de l'augmentation de volume du stroma et de l'apparition de plages, en voie de nécrose.

b) *La néoangiogenèse* est un facteur très important du développement tumoral et nous verrons ultérieurement son déroulement dans le développement des métastases hépatiques.

c) *La population cellulaire inflammatoire se retrouve dans le stroma des processus tumoraux* : lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires et histiocytes qui proviennent pour la plupart du tissu hématopoïétique. A ce tissu inflammatoire semble dévolu un triple rôle de défense de l'hôte contre la tumeur, de destruction des cellules tumorales et de résorption des cellules nécrotiques.

Ainsi le tissu tumoral représente la somme de nombreuses populations cellulaires en prolifération, mais aux fonctions différentes et, pour certaines, antagonistes. Certaines tendent à défavoriser l'hôte, les autres à le protéger, la résultante de cet antagonisme se traduisant par une croissance tumorale variable selon les cas.

3. La croissance tumorale globale :

Son étude est difficile chez l'homme et habituellement il s'agit d'extrapolations à partir de l'étude de la croissance tumorale chez l'animal. De nombreux auteurs à la suite de COLLINS (118) ont essayé de définir le rythme de croissance de tumeurs humaines accessibles à des mesures répétées de par leur situation anatomique. Le paramètre étudié a été le temps de dédoublement cellulaire, c'est à dire le calcul du temps mis par une tumeur pour doubler son

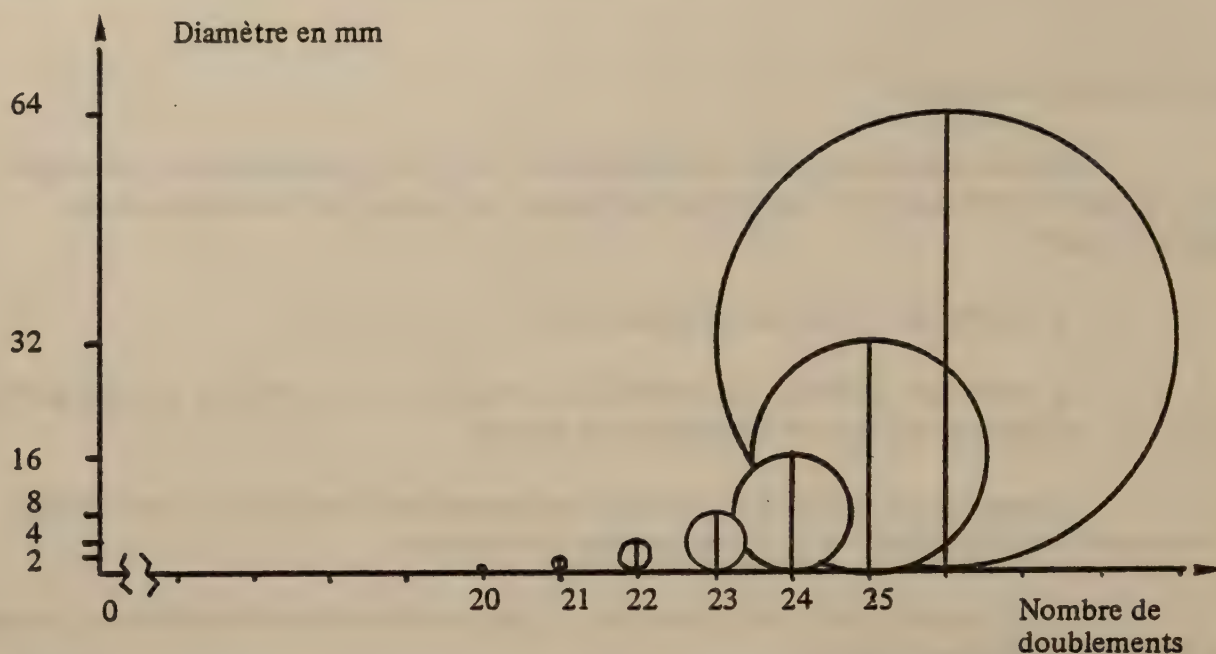


FIGURE 2 : Croissance exponentielle d'une tumeur hypothétique (d'après COLLINS : 118).

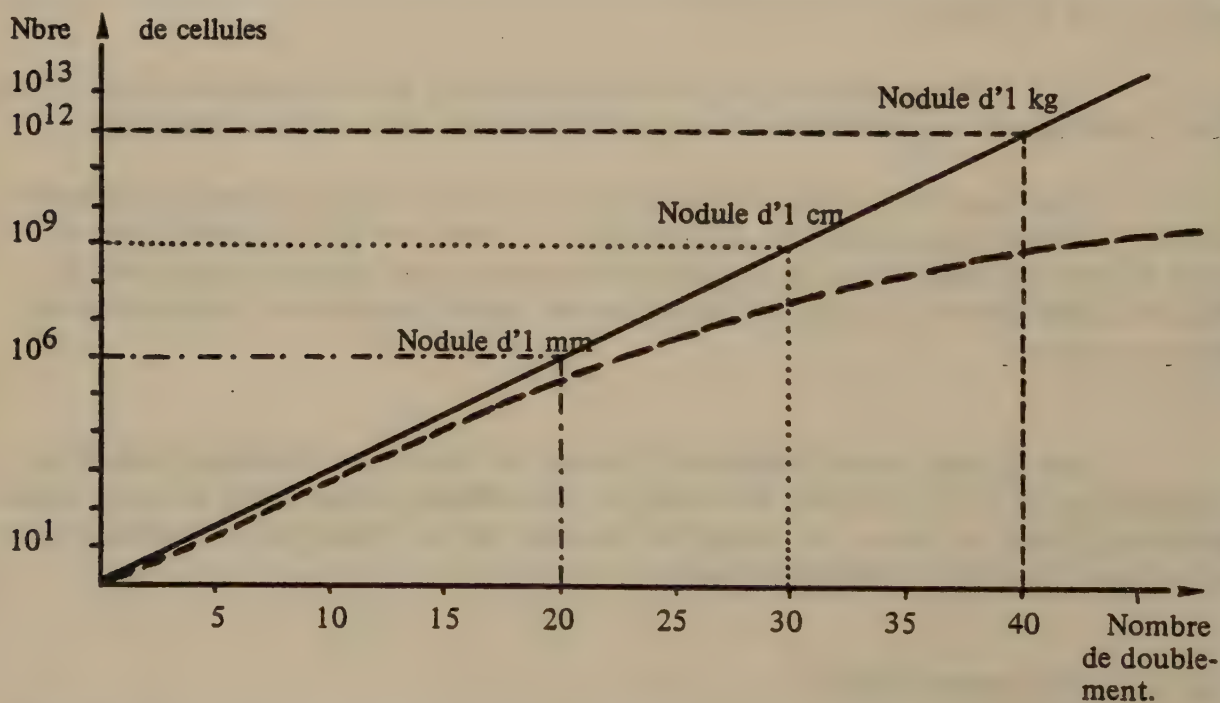


FIGURE 3 : Croissance d'une telle tumeur hypothétique sur une échelle semilogarithmique (d'après COLLINS : 118) : —
Croissance réelle selon une courbe gompertzienne : —

volume, en particulier pour les métastases pulmonaires. Le temps de doublement pour les métastases pulmonaires des cancers du rectum est de 25 à 123 jours, le taux de croissance étant considéré comme lent lorsque le temps de doublement est supérieur à 75 jours : en effet à ce rythme, on estime qu'il faut plus de 6 ans à une métastase pour être détectée.

Théoriquement en effet, dans une population de cellules dont chacune se divise à des intervalles réguliers le nombre des cellules s'élève selon une croissance exponentielle (logarithmique) et double donc à chaque intervalle de temps équivalent au temps moyen du cycle cellulaire. En fait, il existe une perte cellulaire qui augmente avec le temps et la courbe s'infléchit : cette courbe dite Gompertzienne est celle qui caractérise la croissance de l'immense majorité des tumeurs expérimentales étudiées *in vivo* et même la croissance des cellules tumorales cultivées *in vitro* (cf. figure 2 et 3). (La fonction de GOMPERTZ est une fonction mathématique qui sur un petit intervalle, peut être assimilée à une exponentielle mais dont l'accroissement sur un intervalle plus long se ralentit progressivement par rapport à cette dernière.)

4. *L'extension tumorale.*

Elle sera d'abord locale, dans l'épaisseur de la paroi intestinale pour le cas qui nous concerne, comme nous l'avons vu dans le chapitre de l'anatomie pathologique des cancers colorectaux. Il est important d'envisager ensuite l'envahissement loco-régional et tout particulièrement celui des veines et des lymphatiques car cet envahissement est à la base du processus métastatique.

L'envahissement veineux est la voie essentielle de la propagation métastatique des cancers colorectaux, bien plus que l'invasion lymphatique (COLE : 117). Il a été décrit dès 1868 par WALDEYER (469) qui émit alors l'hypothèse du processus embolique, s'opposant ainsi à la théorie de VIRCHOW d'un facteur humoral sécrété par la tumeur, facteur responsable des métastases. WEIL en 1913 a souligné l'importance de l'envahissement veineux en obtenant automatiquement des métastases après l'injection intraveineuse de cellules sarcomateuses chez le rat, alors que leur injection sous-cutanée n'en donnait point.

HOOVER et KETCHAM décrivent trois processus d'invasion des veines par le cancer (222) :

- 1) les cellules cancéreuses peuvent perdre leur adhésivité habituelle d'avec leurs cellules voisines et ainsi peuvent s'en détacher. Cette perte de l'adhésivité cellulaire néoplasique serait due à une diminution du calcium intracellulaire.
- 2) Parallèlement les cellules tumorales sécrètent des enzymes protéolytiques qui vont détruire les tissus normaux avoisinants.
- 3) Enfin, les cellules néoplasiques détachées des autres, sont douées de mouvements améboïdes, dus à la présence de filaments "actin-like" intra-cytoplasmiques. Cette motilité leur permet de pénétrer l'endothélium des veines et de se fixer dans la lumière par l'intermédiaire d'un thrombus.

Cette invasion de la lumière des veines peut être différente selon le calibre de la veine. En effet, les veines de gros diamètre, qui ne subissent au début qu'une infiltration de leur paroi, ne seront pas complètement obstruées et de ce fait le flux sanguin viendra frotter le

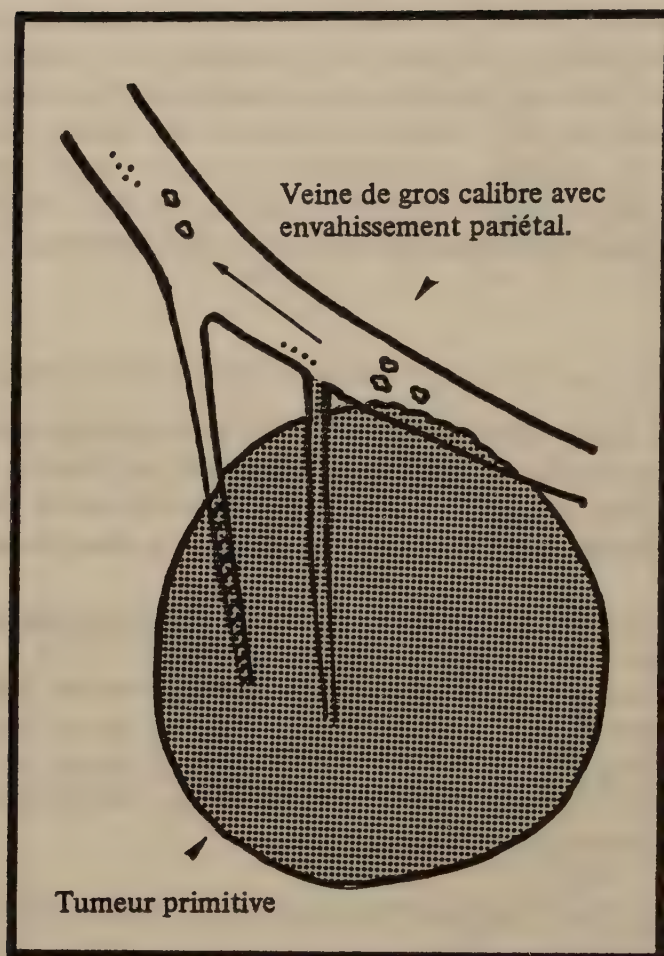


FIGURE 4 : Envahissement veineux et embols cellulaires tumoraux selon WILLIS (in 265).

bourgeon néoplasique intra-luminal. Au contraire, les veines de petit calibre seront rapidement obstruées et ne seront source d'embols que si leur abouchement dans une grosse veine est proche de la tumeur (265).

Cet envahissement veineux est retrouvé dans 70 % des cancers colorectaux par GRIFFITHS et SALSURY (in 181) après perfusion des pièces opératoires. Il est également fonction du stade d'extension intra-mural de la tumeur et de son degré de différenciation. FISHER (164) a en effet montré qu'au stade de DUKES A., l'envahissement était rare, mais possible et qu'au stade DUKES B., l'envahissement était retrouvé dans 40 % des cas, sa statistique ne comportant pas suffisamment de stades DUKES C pour montrer une augmentation significative par rapport au stade B. Quant au degré de différenciation histologique, ENGELL (152) rapporte une invasion veineuse systématique pour les tumeurs grade III et IV de BROEDERS.

Enfin certains auteurs attribuent à l'envahissement veineux un pronostic un peu plus défavorable qu'à l'atteinte lymphatique : GRINNELL en particulier (in 117) signale une survie à 5 ans de 37 % des cancers digestifs avec envahissement veineux contre 75 % pour les cancers sans atteinte veineuse.

L'envahissement lymphatique semble être de moindre importance dans la genèse des métastases des cancers colo-rectaux, sauf à la phase ultime de dissémination lymphatique généralisée. En effet on ne peut considérer le système lymphatique comme un simple conduit qui, comme les veines, permettrait la migration des cellules cancéreuses, car les ganglions lymphatiques, dont le rôle est encore mal élucidé vis à vis des cellules néoplasiques, font certainement obstacle à la diffusion métastatique.

Les ganglions sont le plus souvent tardivement envahis, peut-être à partir du moment où leurs moyens de défense immunitaire commencent à être débordés, et l'on observe tout d'abord un envahissement sous capsulaire à partir des lymphatiques afférents au ganglion (GILCHRIST : 196). Même partiellement envahis les ganglions semblent continuer leur rôle de défense, mais à un moindre degré. L'envahissement se poursuit, le ganglion devenant alors rempli totalement de cellules cancéreuses et cédant toute résistance il laisse le passage pour une invasion d'aval ou parfois même rétrograde. Les études portant sur la cytémie cancéreuse (JONG : 429) ont montré que cette cytémie était beaucoup plus réduite quand les ganglions étaient envahis que lorsqu'ils ne l'étaient pas, ce qui laisse donc supposer que le ganglion envahi possède la capacité intrinsèque de sécréter des anticorps pouvant neutraliser ou dissoudre les cellules cancéreuses circulantes. Une fois débordés, les ganglions n'offrent donc plus de résistance à la dissémination cellulaire cancéreuse, WATNE (472) ayant retrouvé des cellules néoplasiques dans le canal thoracique chez 23 % des cancéreux en vie, mais sa statistique n'en rapporte pas pour les 6 cas de cancers colorectaux qu'elle comporte.

Ainsi, "le ganglion fabrique défenseurs et munitions. C'est une maternité et une nursery, une manufacture d'armes et un arsenal, une casemate et un coupe-gorge et enfin un cimetière" (BRENIER : 71). Malheureusement comme nous venons de le voir, d'une part le cimetière peut être trop petit, et d'autre part il peut être court-circuité par le réseau veineux plus précocément envahi.

5. Facteurs déterminant l'embolie :

Une fois les veines et/ou lymphatiques péritumoraux envahis, les conditions sont requises pour entraîner une embolie des cellules néoplasiques. Il existe certainement un facteur mécanique, hyperpression intratumorale poussant les cellules à migrer et friction du courant sanguin sur le bourgeon intravasculaire, mais il semble moins important que les facteurs cellulaires eux-mêmes au niveau du bourgeon. On observe en effet une diminution de la cohésion et de l'adhésivité des cellules néoplasiques par baisse du calcium intracellulaire mais aussi par l'intermédiaire des processus inflammatoires et des facteurs de coagulation au niveau du thrombus néoplasique. L'héparine, certains antivitamine K, l'aspirine, favorisent la libération d'embols en diminuant leur adhésivité. Il a été montré aussi que l'hypervitaminose A (222) augmentait les embols sous l'action d'enzymes lysosomiaux.

Cette libération d'embols peut être variable, habituellement périodique à partir des petites veines envahies, et continue à partir des grosses veines envahies, sous forme de décharges répétées d'embols multiples (SHERWIN : 426).

De ce fait la taille des embols peut elle aussi être variable, de 50 à 200 microns de diamètre, parfois même 500 microns. Quant à leur structure, elle comprend à la fois des cellules néoplasiques et des éléments croriques. Une fois détachées de la tumeur primitive, quel est alors le devenir de ces embols ?

6. La cytémie cancéreuse.

THEIRSCH en 1865 a mis pour la première fois en évidence des cellules néoplasiques dans le sang de malades cancéreux. Cette mise en évidence est d'ailleurs souvent difficile et si elle est négative, cela n'infirme en rien leur présence, d'autant que leur libération est parfois périodique. Leur fréquence est variable, 14 % des cas pour FOUSSEREAU (181), 61 % des cas pour ENGELL (152). Les quantités de cellules libérées est difficile à chiffrer, elle est estimée de quelques cellules à 200 cellules pour 10 ml de sang.

De toute façon, la présence de cellules cancéreuses dans le sang périphérique n'implique pas forcément la formation de métastases. En effet, l'immense majorité d'entre elles vont être détruites : la durée de vie de ces cellules est courte s'il s'agit de cellules isolées, un peu plus longue si ces cellules sont regroupées en amas, la fibrine favorisant leur fixation donc leur survie.

Néanmoins FIDLER (162) a montré que 99,9 % au moins de ces cellules étaient détruites non pas tant par des lymphocytes comme on le croyait mais par des macrophages. Ces macrophages seraient sensibilisés par les lymphocytes et l'on conçoit que ce processus de défense de l'individu dépend avant tout de son état immunologique. Il n'a pas été encore possible de déterminer quelles seraient les cellules circulantes qui survivraient mais il semblerait exister des propriétés particulières permettant à certaines rares cellules de survivre.

On a longtemps cru que les cellules néoplasiques ainsi libérées dans le territoire veineux portal de drainage étaient arrêtées dès le premier réseau capillaire rencontré, c'est à dire le foie. En fait ZEIDMAN (488) a expérimentalement montré qu'il n'en était rien et qu'une fraction, plus ou moins importante, mais constante traversait le foie, tout comme les poumons ou les reins. PRINZMETAL explique ce passage transhépatique par l'existence de shunts porto caves et/ou artérioveineux (in 91). Qu'elles soient stoppées par le foie ou qu'elles le traversent pour se fixer

ailleurs si elles ne sont pas détruites avant, les cellules néoplasiques se trouveront confrontées au même problème : se fixer et survivre ou bien mourir : de très nombreux facteurs peuvent alors entrer en jeu.

La présence de cellules cancéreuses circulantes est donc le préalable nécessaire au développement de toute métastase, mais il n'est pas suffisant puisqu'on ne peut leur attribuer aucune valeur pronostique : ENGELL a en effet montré que sur 50 cas de cancers colorectaux vivant de 5 à 9 ans (sur une série initiale de 107 cas), 51 % avaient une cytémie cancéreuse positive au moment de l'intervention.

7. La fixation intra-hépatique des cellules cancéreuses circulantes.

Les cancers colorectaux vont donc essaimer en direction du foie et il n'est pas étonnant de retrouver une cytémie cancéreuse dans le sang porte 3 fois supérieure au moins à celle que l'on trouve dans le sang périphérique. Bien qu'une partie de ces cellules traverse le foie, la majorité d'entre elles va s'y arrêter.

On ne peut vraiment parler de seuil critique pour déterminer si la présence de tant ou tant de cellules peut induire des métastases. Expérimentalement, mais à partir de sarcomes le plus souvent (410), on a montré que des quantités allant jusqu'à 10^5 cellules injectées n'avaient pas d'incidence significative sur le développement de métastases, mais qu'au delà, le pourcentage de métastases était proportionnel au nombre de cellules injectées. Les petites quantités de cellules seraient donc détruites par les moyens de dépenses immunitaires qui seraient par contre dépassés par un trop grand nombre de cellules circulantes, permettant ainsi leur fixation puis leur développement. Néanmoins il a été décrit des métastases expérimentales développées à partir d'une injection de 50 cellules seulement (91).

De nombreux travaux ont été menés pour essayer d'expliquer la localisation "préférentielle" des cellules néoplasiques pour tel ou tel "organe-cible", le foie en l'occurrence. En fait, l'étude statistique de 4728 autopsies de cancéreux n'a pas permis à VIADANA (464) de prouver cette éventuelle affinité.

Les embols cellulaires néoplasiques sont donc stoppés dans les branches distales de la veine porte, sous capsulaires, de petit calibre et parfois même au niveau des sinusoides. Une fois parvenues à ce niveau, les cellules peuvent encore être détruites et ce, d'autant plus qu'il s'agira de cellules isolées ou en petits groupes. En effet, les embols plus volumineux, de 50 à 500 microns de diamètre, de par leur composante cruorique paraissent plus aptes à survivre : le moment critique pour le devenir de ces embols est le moment qui suit immédiatement l'arrêt dans la veinule. C'est au moment de sa nidation dans le nouveau tissu que l'embolie peut involuer avant d'avoir pu élaborer des connexions vasculaires avec les tissus qui les entourent sous la forme d'un stroma. En l'absence de stroma ces cellules dépendant totalement de la diffusion avec le parenchyme selon les lois de l'osmose, phénomène physico-chimique inerte. Il semblerait que la composante fibrineuse de l'embol néoplasique d'une certaine taille accélère cette intégration.

SUNNER WOOD (484) a particulièrement étudié l'implantation des métastases in vivo dans la chambre antérieure de l'oeil chez le lapin : les cellules néoplasiques viennent se fixer fortement à l'endothélium vasculaire sans que l'on puisse prédire où exactement, de façon totalement indépendante du calibre de la veine ou du sinusoides, des amas leucocytaires, de l'activité vasomotrice ou du débit sanguin. Il existerait au sein des cellules néoplasiques un facteur coagulant

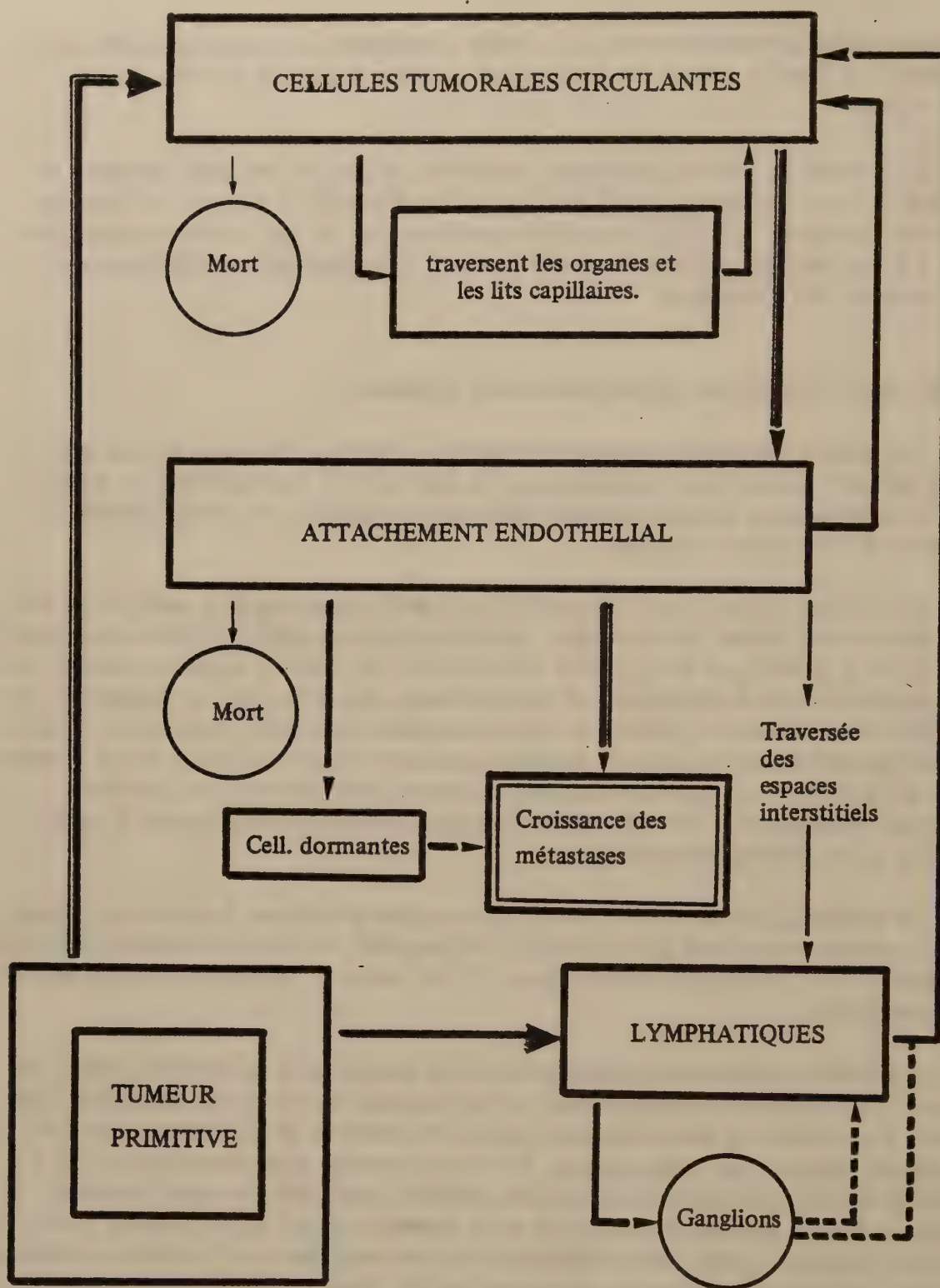


FIGURE 5 : La dissémination des cellules tumorales (d'après HOOVER & KETCHAM : 222).

qui ressemblerait à la thromboplastine (222). Après une période de quelques minutes seulement on observe la formation d'un thrombus au niveau des cellules tumorales adhérentes. Progressivement ces thrombi englobent l'embol et obstruent la veine.

Au bout de trente minutes à plusieurs heures il y a altération de l'endothélium sous-jacent et les leucocytes s'accumulent au niveau de cette brèche endothéliale pour y pénétrer avant d'être suivis par les cellules néoplasiques, en trois heures au moins. On peut observer la croissance de cellules tumorales dans les tissus périvasculaires au bout de six heures.

Les cellules tumorales qui avaient incomplètement franchi la brèche sont recouvertes par une prolifération endothéliale en 24 heures puis le courant sanguin se rétablit dans le vaisseau précédemment thrombosé. De telles cellules sous-endothéliales peuvent se développer ultérieurement et envahir les tissus adjacents.

PAGET dès 1889 soulignait le caractère très favorable à la croissance des métastases du tissu hépatique, parlant de terrain fertile ("soil"). Il est certain que les métastases ont tendance à grossir beaucoup plus rapidement dans le foie que dans tout autre organe : LUCKE (in 91) a montré expérimentalement par des injections de cellules tumorales, tant par voie systémique que portale, que la fréquence et la taille des métastases hépatiques étaient toujours nettement supérieures à celles des métastases pulmonaires. Le "terrain" hépatique favoriserait le développement des métastases en satisfaisant leurs besoins nutritifs, chimiques, et enzymatique qui se font par simple diffusion, la métastase naissante n'ayant pas encore de vascularisation propre. De nombreux facteurs ont été avancés pour expliquer la qualité de ce terrain, mais en fait à l'heure actuelle, il existe des arguments assez paradoxaux qui confirment ou infirment l'importance de ces facteurs :

- l'apport en oxygène est important, que ce soit par voie artérielle ou portale, mais les métastases semblent être augmentées tant par l'hyperoxygénation que par l'anoxie. (FISHER : 167) (LEE : 274).

- la richesse du foie en glycogène serait favorable (WILLIS)

- les produits de dégradation "laissés" par les cellules hépatiques après absorption d'oxygène et de substances nutritives seraient utilisés par les cellules tumorales ou auraient une action facilitante.

De toute façon l'évolution des cellules une fois implantée n'est pas univoque car on peut observer soit un développement lent, soit un développement rapide soit une mise au repos totale : les "donnant cells". On ne connaît pas encore les mécanismes qui règlent ces différentes modalités évolutives. A défaut de connaître ces mécanismes, on a pu mettre en évidence de nombreux facteurs qui favorisent ou inhibent le développement des métastases, ou bien qui interfèrent dans un sens comme dans l'autre sans que l'on en connaisse la cause.

- les facteurs favorisants sont très nombreux. (FISHER : 168)

- les traumatismes hépatiques par interférence sur la vascularisation du foie mais aussi les simples massages hépatiques, les stress, l'ACTH, l'hormone de croissance, l'hyperlipémie, l'hyper vitaminose A, ainsi que la Protamine, le Trasylol, le sérum antilymphocytes et les substances qui bloquent le système réticulo-endothélial.

. la cirrhose qui était depuis longtemps considérée comme un terrain peu propice aux métastases par échappement des cellules néoplasiques au travers des anastomoses porto-caves (CHOMET : 112) se révèle être en fait plutôt favorable si l'on considère les populations cirrhotiques avec les populations cancéreuses de même tranche d'âge (FISHER : 166 - NORKIN : 348).

— Les facteurs défavorables sont représentés essentiellement par les drogues anticoagulantes (héparine), anti-plaquettes (Aspirine, Neuraminidase), fibrinolytiques. Leur administration inhiberait la formation du caillot initial et de ce fait entraînerait la mort de la cellule tumorale (GASIC : 188 - HOOVER and KETCHAM : 222).

— Quant à la chimiothérapie, la radiothérapie et les stéroïdes surrénaliens ils peuvent avoir une action tout autant favorisante qu'inhibitrice.

8. La croissance des métastases hépatiques

Une fois les cellules malignes fixées au niveau du tissu hépatique on peut alors, et alors seulement, parler de métastases hépatiques. Les cellules implantées vont avoir plusieurs modalités évolutives, modalités qui, au stade microscopique n'ont pu être étudiées qu'expérimentalement chez l'animal, tandis qu'à un stade plus avancé il a été possible de suivre leur évolution de façon linéaire par des scintigraphies successives. SPENCER (431) a en effet calculé ainsi le taux de croissance du diamètre tumoral qui varie de 0,1 à 0,4 mm par jour, mais évidemment pour des lésions déjà évoluées. L'étude des temps de doublement a montré que celui des métastases est habituellement supérieur à celui de la tumeur primitive, et pour PACK (354) le temps de doublement des métastases hépatiques serait de cinq à quatorze fois celui des tumeurs colo-rectales, d'autant plus rapide que la malignité des cellules néoplasiques est élevée (in 147).

On définit par micro-métastases les colonies néoplasiques inférieures à 10^6 cellules c'est à dire d'un diamètre inférieur au millimètre donc le plus souvent indétectables macroscopiquement. Il s'agit de lésions avasculaires, c'est à dire sans réseau vasculaire propre, et qui sont alimentées par diffusion, l'apport des nutriments et l'élimination des déchets se faisant par l'intermédiaire du tissu hépatique sain environnant. Leur croissance se fait selon une configuration tridimensionnelle jusqu'à une phase d'équilibre ; en effet, dans le cas d'une tumeur sphérique, la population cellulaire grandit à la puissance trois de son rayon, alors que sa surface n'augmente qu'à la puissance carrée du rayon : la métastase sera stable lorsque sa surface d'échange deviendra insuffisante pour assurer l'entrée des nutriments et la sortie des produits de dégradation. Cet état de stabilité, de neutralité évolutive, peut se voir tant pour les petits amas cellulaires ("dormant cells") que pour les micrométastases ("dormant population"). Il semblerait que le caractère avasculaire de ces lésions soit la clef de leur "self control". Cet état de stabilité peut persister très longtemps puisque l'on a décrit des métastases survenues 23 ans après une colectomie (SALOMON : 412). Inversement il peut y avoir passage immédiat du stade avasculaire initial, parfois extrêmement bref (moins de 24 heures : 484) au stade vasculaire, sans que l'on puisse savoir à l'heure actuelle quel est le facteur qui "stimule" ces "dormant cells". FISHER (165) a montré que les manipulations hépatiques, les perturbations vasculaires expérimentales du foie, pouvaient entraîner la poursuite évolutive de micro-métastases stables jusque là, mais il s'agit là d'un facteur annexe et l'on peut supposer que le contexte immunologique joue un rôle important.

A partir du moment où une métastase possède son propre réseau vasculaire sa croissance s'accélère et plus cette néogénèse vasculaires sera importante, plus la croissance sera rapide. En effet TANNOCK a montré que le taux de prolifération cellulaire était maximal dans un rayon de 150 microns autour du capillaire tumoral et ainsi, plus la densité vasculaire sera élevée, plus les cellules auront tendance à se reproduire (in 410).

FOLKMAN (174) a réussi à isoler en 1971, à partir de broyats de cellules tumorales une substance chimique capable d'induire une néovascularisation à partir du réseau existant, néocapillaires qui se dirigent vers une tumeur jusque là avasculaire puis la pénètrent. Ce "tumor angiogenesis factor" (TAF) intervient sur la synthèse du DNA au niveau de l'endothélium des capillaires. Cette action est rapide, quelques heures après l'injection de TAF, et en 48 heures, la prolifération des cellules endothéliales donne naissance aux néocapillaires. Ce phénomène est d'autant plus spectaculaire que le renouvellement normal des cellules endothéliales est extrêmement lent et que sous administration de TAF il est multiplié jusqu'à 200 fois.

A partir du 3ème jour commence à apparaître un réseau péri tumoral "en corbeille". Ultérieurement peut apparaître une nécrose centrotumorale avec thrombose des capillaires à ce niveau.

La structure de ces néovaisseaux est particulière puisqu'aucune organisation hiérarchique n'y est observée comme elle l'est dans les tissus normaux ou les tumeurs bénignes. On n'observe aucune structure artérielle ou veineuse, aucune armature élastique (DELARUE : 134).

Les recherches portent actuellement sur les facteurs qui déclenchent la production de TAF et sur ceux qui pourraient l'inhiber. On n'a pas encore réussi à expliquer pourquoi certaines tumeurs ont un développement d'emblée rapide et pourquoi d'autres sont longtemps quiescentes avant de devenir "vasculaires", mais par contre FOLKMAN et ses collaborateurs ont réussi à démontrer qu'il existait un facteur inhibiteur, que l'on trouve dans les tissus cartilagineux, mais qui n'a pu être encore isolé de façon précise.

9. La prolifération des métastases :

Il est évident que le foie, filtre placé sur les voies de drainage de l'intestin, capte de multiples embols néoplasiques. On peut se demander pour quelles raisons l'on observe des variétés de métastases aussi opposées que le nodule unique massif et l'envahissement diffus : cette question n'a pas encore été élucidée.

On a longtemps considéré les métastases, diffusion secondaire des cellules tumorales du cancer primitif, comme un stade évolutif terminal. En fait il est admis actuellement que les métastases hépatiques elles-mêmes ont la propriété de libérer des cellules tumorales, ce que MARCHAL (308) appelle l'essaimage tertiaire.

En fait, il semblerait que les métastases qui sont au stade avasculaire ne donneraient pas d'embols mais, par contre, à partir du moment où la métastase hépatique possède son propre réseau vasculaire, il existe alors une "porte de sortie" par laquelle peuvent s'échapper les cellules tumorales.

— La prolifération intra-hépatique : WILLIS a montré que si les artères et les canaux biliaires sont rarement atteints, les veines sont assez souvent envahies par des thrombi néoplasiques qui essaieront donc selon la distribution périphérique d'aval.

— La prolifération extra-hépatique :

Elle peut se faire par l'invasion des veines sus-hépatiques et les embols se dissémineront dans la grande circulation et les poumons.

Elle peut se faire également par les lymphatiques après leur invasion dans les espaces de KIERNAN, la propagation pouvant alors se diriger soit vers les ganglions du hile et du pédicule hépatique, soit vers les lymphatiques sus-hépatiques puis les ganglions thoraciques.

A partir de ces constatations anatomiques ont été pratiqués récemment des travaux expérimentaux :

. HOOVER et KETCHAM (223) confirment que les métastases conservent un potentiel métastasiant puisque, même après exérèse de la tumeur primitive, la mise en parabiose de la souris porteuse des seules métastases avec une souris saine, entraîne l'apparition de métastases chez cette souris saine dans 16 à 40 % des cas. Ceci serait dû à l'altération de l'antigénicité de la cellule tumorale qui échapperait ainsi au système de surveillance immunitaire.

. SUGARBAKER (444) a montré qu'en cas de tumeurs hautement immunogéniques, l'immunité tumorale spécifique pourrait inhiber la croissance des cellules tumorales provenant des métastases, mais pas en cas de tumeurs faiblement immunogéniques.

Donc, étant donné que les métastases elles-mêmes peuvent donner des embols "tertiaires", généralisant ainsi encore plus la maladie, il est alors logique de ne pas laisser évoluer une métastase accessible à une exérèse, sans risquer cet essaimage.

10. Points particuliers :

A. La propagation veineuse portale des cellules néoplasiques pourrait-elle induire une propagation hépatique unilatérale préférentielle ?

En effet, certaines métastases sont unilatérales alors que la majorité d'entre elles sont bilatérales : quelle peut en être la raison ?

Au point de vue de la physiologie hépatique, le débit circulatoire global est de l'ordre de 500 à 1600 ml/mn par mètre carré de surface corporelle dont 10 à 40 % correspondent au débit de l'artère hépatique. La veine porte est donc l'élément principal de la vascularisation hépatique. Sa pression varie entre 8 et 23 cm d'eau, mais il existe de nombreuses causes de variations : changements de position du sujet, élévation de la pression abdominale (nausées, vomissements, défécation) ainsi que l'activité intestinale motrice, sans que l'on puisse faire des estimations précises. De plus, il existe un certain balancement entre le débit de l'artère hépatique et le débit de la veine porte dans des conditions également mal précisées. Ceci explique qu'on ne puisse concevoir le courant portal comme un flux laminaire permanent car il peut y avoir des turbulences dans les

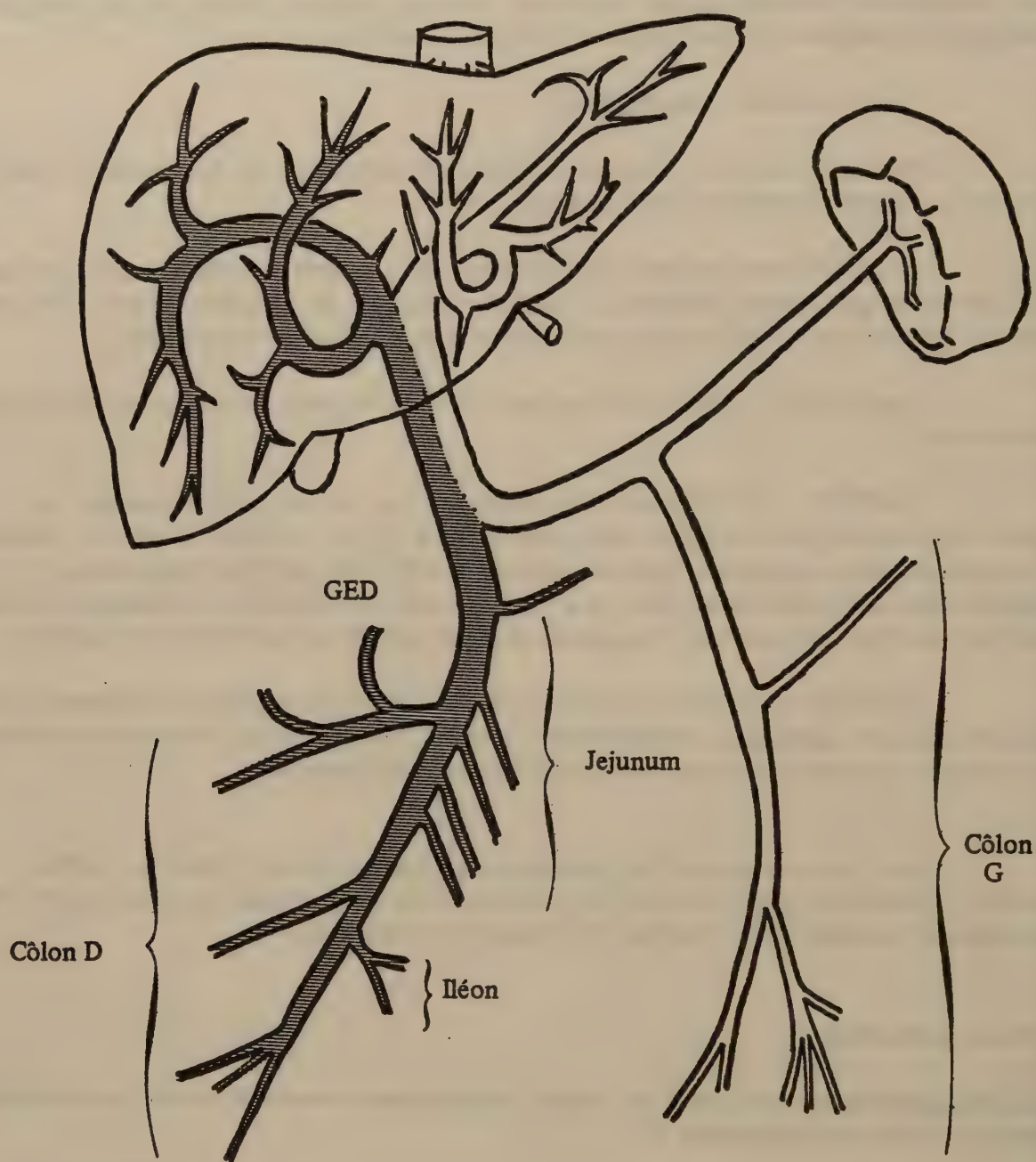


FIGURE 6 : Schéma montrant le flux laminaire portal

— à partir de l'injection de ^{198}Au dans la veine coecale (d'après GATES : 190).

— et à partir d'une phlébographie gastroépiploïque droite (GED) (d'après MOORE : 332).

conditions que nous venons d'énoncer mais on peut grossièrement le considérer comme étant à tendance laminaire.

Cette notion de flux laminaire entre dans le cadre des circulations portales préférentielles dont l'étude remonte à SEREGE (1901) : il montra en effet expérimentalement que le courant portal venant de la veine mésentérique supérieure se dirigeait vers le foie droit tandis que le courant provenant de la veine splénique avait une destinée hépatique gauche. Il soutenait qu'il existait deux flux bien distincts à l'intérieur de la circulation portale, ne se mélangeant pas. Cette notion a été confirmée par CIPHER, HAHN, POPPER et SCHAFFNER mais infirmée par COLE, MAYO (321), PETTAVEL, GROSZMAN tandis que d'autres restaient sceptiques : PACK, CAMERON et KASHIWAGI (250).

Pour MARCHAL qui s'est tout particulièrement intéressé à cette question (115), il n'y aurait pas de circulation préférentielle hépatique à partir de territoires splanchniques donnés car cette notion de flux laminaire portal n'a pu être mise en évidence que dans des situations expérimentales particulières bien éloignées de l'état physiologique. Il lui semble plus logique d'admettre un mélange de sang dans le tronc porte et d'incriminer alors la forme de la bifurcation portale dans la genèse des métastases unilatérales.

Nous avons déjà insisté lors du chapitre anatomique sur les variations de cette bifurcation et, dans l'hypothèse qu'un courant portal préférentiel puisse exister au niveau de certaines bifurcations portales, MARCHAL fait les présomptions suivantes :

- . à des métastases bilatérales devraient correspondre des bifurcations portales "banales", en Y, en T, ou plus complexes, cas les plus fréquents.

- . à des métastases unilatérales droites devraient correspondre des bifurcations où la branche droite prolonge le tronc porte, la branche gauche partant de façon perpendiculaire à cet axe.

- . à des métastases unilatérales gauches devraient correspondre des bifurcations où la branche gauche prolonge le tronc porte, la branche droite partant de façon perpendiculaire à cet axe.

- . enfin, il existerait aussi au départ des veines portes des segments II et III certains cas de circulation préférentielle pour ce secteur latéral gauche.

A ces considérations anatomiques, la radiologie a apporté des éléments supplémentaires, reflet plus "physiologique" de ces courants au sein de la circulation portale. Elle a permis à MARCHAL d'avoir dans 50 % des cas une présomption de circulation préférentielle unilatérale, le plus souvent en relation avec une continuité d'une branche de division par rapport au tronc porte : en effet il a pu alors observer un remplissage plus rapide et plus accentué dans l'une des branches de divisions portales, bien qu'il fut encore fugace et variable d'un cas à l'autre. Il reconnaît qu'il s'agit d'une méthode d'appréciation assez grossière qui peut entraîner des erreurs par excès.

MARCHAL s'appuie de plus sur les expériences de BARNETT et COCHRANE en 1956 portant sur les effets d'une bifurcation de 2 tubes de verre à partir d'un tube principal, schématisant ainsi la bifurcation portale : les chances d'une particule, contenue dans le sang portal, d'aller dans la branche située dans le prolongement du tronc principal sont plus importantes à mesure que l'angle de bifurcation augmente. Ces chances sont maximales lorsque cet angle a 90° ou plus (in : 307).

D'autres facteurs mécaniques pourraient intervenir conjointement dans ce processus de circulation préférentielle, en particulier diamètre et longueur des tubes, type du flux, altération de la viscosité, position des cellules dans le courant. L'existence temporaire ou permanente de courants turbulents diminue, sinon la rigueur, du moins la permanence de ce mécanisme préférentiel.

Nous verrons lors du chapitre de la conduite à tenir l'incidence thérapeutique que peut entraîner la présomption d'une telle circulation unilatérale préférentielle.

B. Importance des relations hôte-tumeur :

Nous avons vu lors de l'étude de la cytémie cancéreuse que moins de 0,1 % des cellules néoplasiques circulantes parvenait à se fixer. A l'origine de la destruction de toutes les autres on peut incriminer les facteurs non pas tant mécaniques qu'immunologiques.

Le système immunitaire comprend les monocytes, les macrophages et les lymphocytes surtout. On distingue les lymphocytes T (thymo-dépendants) cytotoxiques pour la bactérie ou la cellule cancéreuse et que l'on rend responsable de l'immunité à médiation cellulaire, ainsi que les lymphocytes B, générateurs d'anticorps responsables de l'immunité humorale. Enfin, on a découvert assez récemment les cellules K (Killer) dont on ne sait si elles sont de la série monocytaire ou lymphocytaire, qui sont "non immunes" mais capables de tuer la cellule cancéreuse.

Ce système immunitaire a pour but de défendre l'individu contre tout ce qui lui est étranger : bactérie, corps étranger, greffe et cellule cancéreuse. Le déclenchement des moyens de défense immunitaire est donc conditionné par la "reconnaissance" de l'élément intrus, or les concepts actuels suggèrent qu'une cellule tumorale échappe occasionnellement au mécanisme de surveillance immunitaire et peut, de ce fait, proliférer.

L'étude immunochimique des métastases hépatiques de tumeurs coliques (396) a montré que la métastase est sur le plan antigénique une réplique qualitativement fidèle de la tumeur colique. Elles possèdent en effet comme la tumeur primitive, des antigènes de structure très voisine de celle des antigènes trouvés dans la muqueuse colique non tumorale, mais aussi de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et du NCA (Non Cross reacting Antigen). Par ailleurs JACOB et FAUVE (in 71) ont découvert une substance "anti-inflammatoire" émise par la cellule cancéreuse ou sa membrane, substance qui maintiendrait à distance lymphocytes et macrophages voire même les inhiberait et les détruirait in situ. On comprend alors pourquoi la cellule cancéreuse se défend mieux contre les cellules immunes que les bactéries ou les corps étrangers.

En fait, les réactions immunitaires contre les cellules cancéreuses, contre leur croissance et leur extension sont plus complexes et encore très imparfaitement élucidées. Si l'on utilise le test de migration leucocytaire, on constate en effet une inhibition de cette migration dans les cas où la tumeur est résécable, sans signe évident de métastases hématogènes ni d'extension à distance que les ganglions soient envahis ou non. Par contre, la migration des leucocytes autogènes des malades avec métastases n'était pas inhibée, que les cellules aient été obtenues de la tumeur primitive ou des métastases (ELIAS 151). Cela pourrait indiquer que les tumeurs localisées étaient reconnues comme étant antigéniques d'où l'inhibition de la migration leucocytaire, tandis que les métastases semblent ne pas avoir, ou ne plus avoir, ce pouvoir antigénique. On peut émettre l'hypothèse que les embols néoplasiques, longtemps et constamment détruits par les éléments immunitaires pourraient entraîner à la longue un épuisement complet chez l'hôte des moyens de défense immunitaires, humoraux ou cellulaires.

Récemment PREHN (in 162) posait l'hypothèse selon laquelle la réponse immunitaire normale au cancer pouvait avoir un double rôle :

- au début du développement du cancer, ou bien quand les tumeurs sont faiblement antigéniques, la réponse à médiation cellulaire peut directement stimuler, plutôt qu'inhiber la croissance tumorale.

- mais d'autre part, l'inhibition tumorale peut survenir à un stade ultérieur quand la réponse immunitaire est fortement active ou que le néoplasme est fortement antigénique.

Pour FIDLER (162) ce mécanisme s'expliquerait par l'existence au sein des lymphocytes de deux types de cellules immunologiques fonctionnellement différentes, les unes stimulatrices, les autres inhibitrices.

Ainsi comme nous venons de le voir tout au long de ce chapitre, les relations hôte-tumeur ont un rôle à jouer au niveau des ganglions et de la cytémies cancéreuse, ainsi qu'au sein de la tumeur, pouvant conditionner des modalités évolutives différentes : cellules quiescentes, prolifération rapide avec néoangiogénèse et essaimage tertiaire. La croissance tumorale résulte de l'antagonisme existant entre cellule tumorale et moyens de défense. Si les résultats expérimentaux nous paraissent encore bien souvent paradoxaux, cela est surtout dû à notre connaissance encore très imparfaite du système immunitaire. Nous verrons ultérieurement l'utilisation qui peut être faite de ces données dans le cadre de l'immunothérapie.

C. Métastases hépatiques et coagulation :

Les troubles de l'hémostase sont pratiquement constants au cours de l'évolution des tumeurs malignes et tout particulièrement en cas de métastases.

On observe des anomalies plaquettaires (GASIC 188) variées :

- une thrombopénie habituelle, par destruction accrue des plaquettes (ABRAHAMSEN 1), par diminution de leur durée de vie, ou par une tendance accrue à l'agrégation.
- ces plaquettes ont par ailleurs tendance à libérer de la sérotonine. Les tumeurs coliques se caractérisent par une agrégation plaquettaire et une libération de sérotonine particulièrement importantes.

De plus, outre cette thrombopénie, les facteurs de coagulation sont souvent perturbés : Fibrinogénopénie avec diminution du temps de demi-vie du fibrinogène, diminution des facteurs V et II et parfois VII et X, augmentation des produits de dégradation du fibrinogène.

Enfin, l'anémie hémolytique n'est pas rare, avec réticulose élevée et hyperbilirubinémie mixte, anisocytose, poïkilocytose et fragmentation érythrocytaire (BOULARD 62).

La cause de ce retentissement des métastases sur la coagulation est mal connue. On a incriminé l'irritation de l'endothélium vasculaire par les cellules néoplasiques, la compression intrinsèque des vaisseaux par ces cellules, ou bien la libération dans la circulation de substances du type de la thromboplastine.

L'interprétation de ces troubles de la coagulation est discutée : pour certains cette coagulation intravasculaire, localisée et compensée, serait peut-être un moyen de défense contre

les disséminations aiguës de cellules néoplasiques ; pour d'autres au contraire, cette coagulation intravasculaire localisée favoriserait la nidation des cellules néoplasiques circulantes, ce pourquoi certains auteurs prônent l'administration d'anticoagulants hépariniques qui corrigent les anomalies constatées et de ce fait diminueraient la fixation des embols (57).

A l'issue de ce chapitre de physiopathologie il apparaît qu'en l'état actuel de nos connaissances et de nos moyens d'action, la thérapeutique peut interférer à différents niveaux de la genèse des métastases.

La chirurgie, s'appuyant sur une éventuelle répartition topographique privilégiée, cherchera à en faire l'exérèse la plus radicale possible.

La chimiothérapie s'efforcera, de par la diversité de ses drogues, de se mettre au diapason du cycle cellulaire pour détruire le maximum de cellules tumorales.

L'immunothérapie cherchera à renforcer les moyens de défense de l'organisme pour détruire les cellules résiduelles que la chirurgie de réduction ou la chimiothérapie auront laissées en place.

Il est bien évident que mieux nous connaissons les mécanismes physiopathologiques, meilleures seront alors les possibilités de prévention ou de traitement.



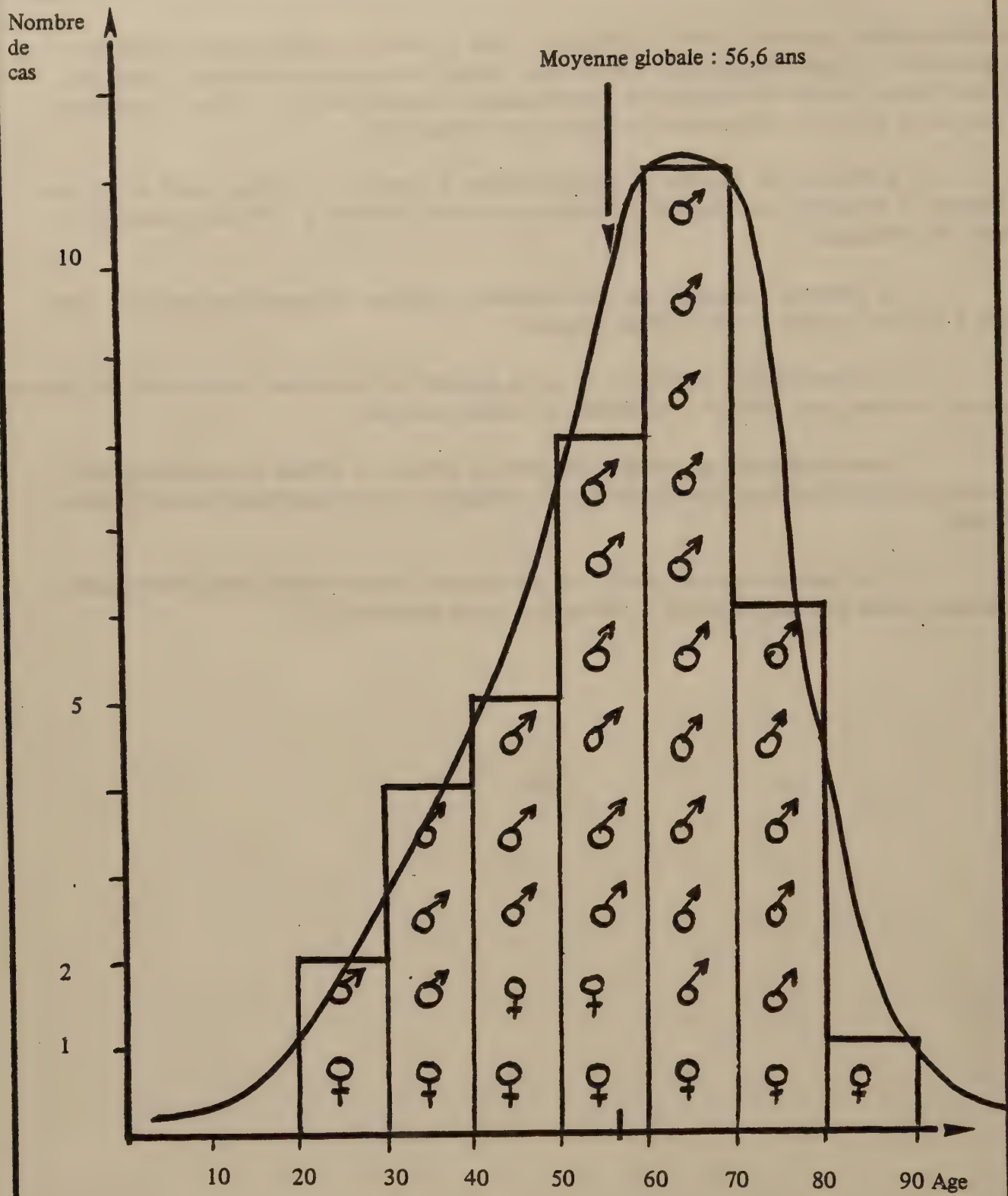


FIGURE 1 : Répartition selon les âges des 37 cas de métastases hépatiques synchrones.

V. CASUISTIQUE



TOPOGRAPHIE DU CANCER PRIMITIF	Nombre de cas	Métastases hépatiques			Survie en mois
		Unilatérales Droites	Gauches	Bilatérales	
Coecum	1		1		19 m.
Angle gauche	3	1		2	12 m.
Sigmoïde	8	2		6	14 m.
Rectosigmoïde	12	5	1	6	14 m.
Douglas	5	1	1	3	16 m.
Rectum	8	3	1	4	5 m.
TOTAL	37	12	4	21	

TABLEAU 1 : Répartition et survie des métastases hépatiques en fonction du site du cancer primitif.

ENVAHISSEMENT DE LA CIRCONFERENCE	Nombre de cas	Métastases hépatiques			Survie en mois
		Unilatérales Droites	Gauches	Bilatérales	
< 1/2	1		1		3 m.
1/2	4	2		2	14 m.
> 1/2	7		2	5	15,5 m.
TOUTE	18	7	1	10	13,3 m.
NON PRECISE	7	3		4	7,5 m.

TABLEAU 2 : Répartition et survie des métastases hépatiques en fonction de l'envahissement de la circonférence colo-rectale.

Nous avons étudié les survies des 37 cas de métastases hépatiques synchrones rencontrés dans la statistique de 284 cancers colorectaux suivis de notre Maître J. FRANCILLON, étude qui exclue donc les cas de décès post-opératoires, les malades perdus de vue et les porteurs de métastases qui sont encore en vie.

La courbe des âges montre un pic dans la septième décade, mais l'âge moyen est de 56,6 ans, les extrêmes allant de 27 ans (2 cas) à 81 ans. L'âge moyen apparaît donc un peu inférieur à celui des cancers colorectaux simples qui se situe aux alentours de 63 ans : il existe en effet un assez fort contingent de malades de moins de cinquante ans (30 %). Confer figure 1.

On observe par ailleurs une très forte prédominance des cancers du colon gauche et du rectum puisque sur 37 cas, on ne relève qu'un seul cas de métastase hépatiques sur cancer du coecum. Inversement, on retrouve 3 cancers de l'angle gauche, 8 du colon sigmoïde, 12 du recto-sigmoïde, 5 du Douglas et 8 du rectum.

Si l'on étudie la répartition des métastases en fonction de la topographie du cancer primitif on ne retrouve pas de voie préférentielle. Tout au plus note-t-on 40 % de métastases hépatiques droites dans les cancers du rectosigmoïde ; mais il n'y a que douze cas. Au point de vue survie, celle des cancers rectaux avec métastases paraît significativement abaissée.

On peut être frappé par ailleurs par l'assez forte proportion de métastases unilatérales : 16 cas sur 37, à prédominance droite : 12 cas sur 16, mais on ne peut éliminer formellement l'existence de métastases profondes controlatérales qui seraient passées inaperçues. (confer tableau 1).

Il n'a pas été trouvé de cas où les cancers auraient été multiples alors que la proportion est de 5 % parmi la statistique globale des cancers colorectaux. Il en est de même pour les associations lésionnelles, on retrouve des polypes, uniques ou multiples dans 3 cas sur 37, un adénome villositaire dans 1 cas sur 37, sans notion de topographie particulière.

On ne retrouve pas non plus de relation entre l'importance de l'envahissement de la circonférence du colon et du rectum par la tumeur et la répartition des métastases ; on observe en effet un nombre assez important de formes apparemment unilatérales alors que la circonférence est entièrement envahie (confer tableau 2). On ne note par ailleurs aucune incidence de cet envahissement sur la survie.

La forme macroscopique du cancer primitif est sans influence sur les métastases. Nous observons une très grande majorité de formes ulcérobourgeonnantes, car on ne retrouve que deux formes bourgeonnantes pures, avec survies à 3 et 33 mois tandis que l'unique forme ulcérée eut une survie de 6 mois.

Par contre, l'étude des métastases en fonction de la classification de DUKES-MORSON est plus intéressante à considérer. En effet, hormis 5 cas non précisés notre série comporte 3 cas de Dukes B et 29 cas de Dukes C. Alors que les formes Dukes B sont habituellement de meilleur pronostic nous avons constaté avec surprise que nos 3 cas Dukes B avaient des survies extrêmement limitées : 1,3 et 5 mois. Il s'agissait de formes histologiques d'adénocarcinomes typiques et l'on peut se demander si l'association d'un cancer colorectal Dukes B avec des métastases ne traduirait pas une forme particulièrement agressive, de mauvais pronostic.

Nous n'avons pas retrouvé de parallélisme entre l'importance des métastases hépatiques et l'envahissement de voisinage. On observe ce dernier dans 20 % des 37 cas, mais aussi bien dans les cas de métastases localisées que multiples. Dans 80 % des cas donc les métastases hépatiques ne s'accompagnent pas d'extension locorégionale du cancer primitif.

REPARTITION DES METASTASES	Nombre de cas	Survie moyenne en mois
Métastases solitaires	6	15 m.
Métastases unilatérales multiples	7	11,7 m.
Métastases bilatérales multiples, petites	10	13,8
Métastases bilatérales multiples, volumineuses	8	4,5 m.
TOTAL	31	11,2 m.

TABLEAU 3 : Survie spontanée des métastases hépatiques selon leur répartition.

Stades de Pettavel		Survie spont.	Nbre de cas	Survie après Tt.	Nbre de cas
IV	o o o o o	4,5 mois	8		
III	o o o o o	9,25 mois	8		
II	o o o ▼ ▼ o o o ▼ o	16,3 mois	9	20 mois	3
I	o ▼ o o ▼ o o ▼ o	15,1 mois	6	17 mois	3

6 12 18 24 30 mois

FIGURE 2 : Echelonnement des survies selon les stades de PETTAVEL.

(o : évolution spontanée ; ▼ : évolution après traitement).

TABLEAU 4 : Survies en fonction de la classification de PETTAVEL.

L'étude de l'envahissement ganglionnaire semble être un facteur intéressant. Sur nos 37 cas, nous observons 4 cas sans ganglions envahis, 24 cas avec atteinte ganglionnaire et 9 cas non précisés. Or la survie des 4 cas avec ganglions sains est de 17,5 mois en moyenne, donc nettement supérieure aux autres.

La présence d'une carcinose péritonéale associée correspond à un stade ultime puisque dans les 4 cas (un cas de métastase droite isolée et 3 cas de métastase bilatérales) où elle était retrouvée, la survie moyenne était de 2,2 mois.

Nous avons ensuite recherché quelle était la survie spontanée des métastases en fonction de leur répartition topographique au sein du parenchyme hépatique : solitaire, multiples unilatérales, multiples bilatérales, petites ou volumineuses.

Les 6 cas de métastases hépatiques solitaires ont une survie de 15 mois, les 7 cas de métastases hépatiques unilatérales multiples, une survie de 11,7 mois, les 10 cas de métastases bilatérales multiples mais petites, une survie de 13,8 mois tandis que les 8 cas de métastases bilatérales multiples et volumineuses ont une survie nettement plus courte, de 4,5 mois. L'échantillonnage paraît insuffisant pour émettre l'hypothèse que les formes unilatérales multiples sont de moins bon pronostic que les formes bilatérales multiples mais de petit volume (confer tableau 3).

Le type de la tumeur nous a paru n'avoir aucune influence sur la survie des métastases mais il est vrai qu'il s'agissait presque exclusivement d'adénocarcinomes typiques.

La survie globale des 31 cas de métastases hépatiques synchrones qui n'ont pas été traitées est de 11,2 mois en moyenne, tandis que celle des 6 cas de métastases traitées est de 18,3 mois.

Ainsi 40 % des métastases hépatiques synchrones de notre série survivent spontanément au-delà d'un an, mais 9 % seulement sont encore en vie au-delà de deux ans (3/31). La survie maximum est de 33 mois (un cas de métastases unilatérales multiples droites).

La survie médiane, c'est-à-dire la durée au bout de laquelle 50 % de l'échantillonnage est encore en vie, est, dans notre série, de 10 mois.

Chez ces 31 malades il a été pratiqué 27 fois une exérèse "radicale palliative" de la tumeur primitive, sous la forme d'une hémicolectomie droite, de six colectomies segmentaires, d'une hémicolectomie gauche, de sept résections antérieures, de trois amputations abdominopérinéales, de sept opérations de Hartmann et de deux opérations de Babcock. Il a été posé une indication de Babcock pour deux néoplasmes de l'ampoule, chez des malades de 27 et 43 ans ; leur survie a été de cinq mois.

Par ailleurs, il a été pratiqué 4 interventions de dérivation (un anus transverse, deux anus iliaques gauches et une coecostomie), toujours pour des formes très évoluées, s'accompagnant de métastases péritonéales.

La survie moyenne des 6 cas traités est donc de 18,3 mois, la survie médiane étant de 16 mois. Outre l'intervention d'exérèse colique ou rectale, ces malades ont subi :

- une hépatectomie gauche, décédée au 18^e mois de récurrence pelvienne
- une métastasectomie droite, décédée au 6^e mois de généralisation métastatique hépatique.

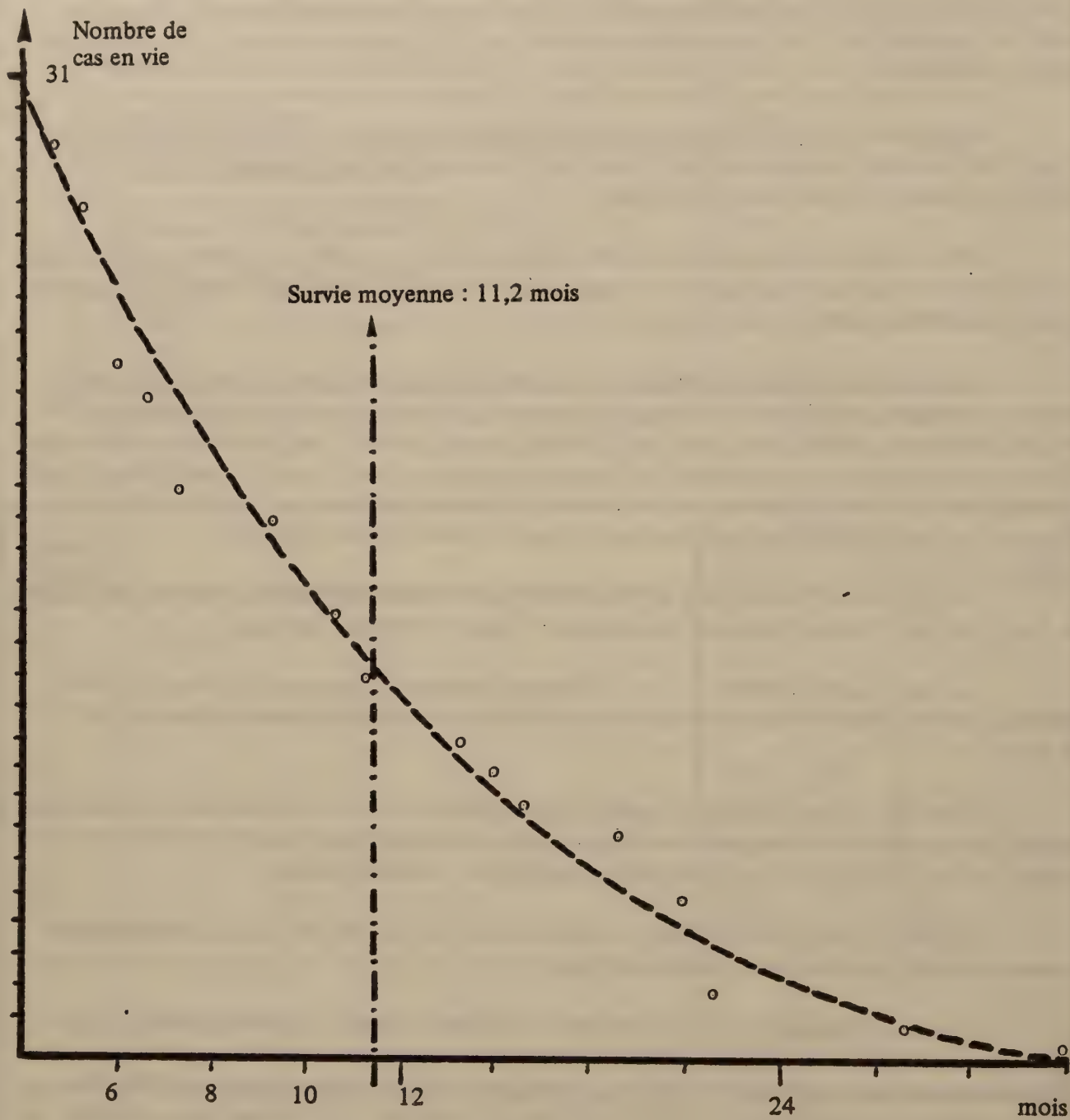


FIGURE 3 : Evolution spontanée des métastases hépatiques synchrones d'après 31 cas.

— et quatre fois une chimiothérapie générale, aux protocoles variés, dans la mesure où le 5 FU ou le cyclophosphamide ont été institués de façon variable d'un cas à l'autre. Leurs survies ont été de 11, 16, 25 et 32 mois.

Nous avons également cherché à étudier les survies en fonction de la classification de PETTAVEL : dans notre série, parmi les 31 cas de métastases non traitées, nous retrouvons 6 stades I, 9 stades II, 8 stades III et 8 stades IV. Les survies moyennes dans chaque groupe sont respectivement de 15,1 mois, 16,3 mois, 9,25 mois et 4,5 mois. Il n'y a donc apparemment pas de différence entre les stades I et II. Parmi les 6 cas de métastases traitées, il y a 3 stades I et 3 stades II avec 17 et 20 mois de survie respectives. (confer tableau 4). La classification de PETTAVEL peut donc être considérée comme valable, permettant de faire approximativement un pronostic. En fait, il est quand même des extrêmes assez importants qui montrent que la valeur pronostique peut être prise en défaut. (confer figure 2).

Cette casuistique de 37 cas de métastases hépatiques synchrones représente donc 13 % de la série de 284 cancers du colon et du rectum qui ont été suivis dans le service de notre Maître le Professeur J. FRANCILLON. On peut en déduire que :

— l'âge moyen des malades est inférieur à celui des malades indemnes de métastases, correspondant à l'idée classique que les cancers colorectaux chez le jeune ont un degré de malignité plus avancé.

— les cancers rectaux et coliques gauches donnent plus de métastases hépatiques que les cancers coliques droits notion que MAYO et SCHLICHE (321) avaient soulignée.

— les métastases hépatiques unilatérales représentent 43 % de notre série, mais leur survie étant peu différente de celle des formes bilatérales modérées, on peut se demander si le bilan topographique des métastases n'est pas entaché d'erreurs. Parmi ces métastases unilatérales, leur répartition droite est le double de celle de gauche, ce qui est un argument contre l'hypothèse des courants laminaires.

— les 3 cas de métastases dont le cancer primitif était au stade B de la classification de DUKES - MORSON ont eu une évolution précipitée qui corroborerait l'hypothèse de HUGUES (226) selon laquelle il y aurait deux modalités évolutives opposées parmi les cancers colorectaux l'une locorégionale, lente, métastasiant tardivement et l'autre plus agressive, métastasiant précocement.

— l'envahissement ganglionnaire est un facteur péjoratif puisqu'en son absence la survie est de 17,5 mois contre 10,6 mois en cas de ganglions envahis.

— la survie spontanée moyenne est de 11,2 mois, 40 % des malades survivant plus d'un an, chiffres deux fois supérieurs à ceux de la statistique de JAFFE.

— les métastases n'ont été l'objet d'un traitement, le plus souvent palliatif, que dans 6 cas et ne sont de ce fait pas analysables.

— enfin, il nous semble que les stades 1 et 2 de la classification de PETTAVEL pourraient être regroupés, leur survie étant pratiquement identiques.



VI. PROBLEMES DIAGNOSTIQUES



PROBLEMES DIAGNOSTIQUES DES METASTASES HEPATIQUES

Comme par définition nous avons éliminé les métastases "précoces", précédant par leurs manifestations cliniques la symptomatologie du cancer primitif, mais aussi les métastases d'apparition secondaire, métachrones comment les appellent les Anglo-Saxons, nous ne considérerons donc que les problèmes diagnostiques posés par les métastases synchrones.

En fait, l'absence complète de parallélisme anatomo-clinique explique la grande variété de tableaux cliniques qu'il est possible d'observer. Néanmoins dans la grande majorité des cas, plus riche sera la symptomatologie, plus importante sera l'atteinte hépatique. Par contre une latence clinique complète peut très bien masquer un envahissement massif du foie et c'est dans ces cas-là que la biologie et les examens complémentaires prendront toute leur valeur.

1. Clinique.

La forme typique est celle de l'hépatomégalie douloureuse et fébrile accompagnant un cancer du colon ou du rectum. Le malade se plaint de douleurs le plus souvent situées dans l'hypochondre droit, parfois épigastriques, voire diffuses. Ces douleurs sont habituellement sourdes, permanentes, à irradiations volontiers dorsales et thoraciques droites, augmentées par l'inspiration et la toux, souvent rebelles aux antalgiques.

On retrouve assez fréquemment des troubles dyspeptiques, une anorexie, des nausées.

A la palpation on recherchera l'hépatomégalie qui peut être variable : soit hépatomégalie lisse, régulière mais dure, "pierreuse", soit hépatomégalie bosselée réalisant le classique foie marronné, nodulaire, douloureux à la palpation appuyée.

La palpation recherchera un frémissement au bord inférieur du foie, traduisant le frottement dû à la périhépatite développée autour des métastases : FENSTER et KALTSKIN (160) le retrouvent chez 10 % des hépatomégalias métastatiques.

L'auscultation de l'aire hépatique peut apporter des renseignements intéressants (383) :

— soit un bruit de frottement, comparé classiquement au bruit du "cuir neuf" dans sa forme la plus évocatrice, ou au "froissement de mèches de cheveux" dans une forme plus discrète, frottement qui suit un rythme de va et vient suivant les mouvements respiratoires. Pour CAROLI "toute hépatomégalie douloureuse, même si elle est modérée, au niveau de laquelle on perçoit au cours des mouvements respiratoires un frottement péritonéal est un cancer du foie".

— soit un souffle systolique, donc artériel, différent du murmure veineux noté lors des cirrhoses, souffle habituellement très localisé avec irradiations en rayons de roue.

Toujours dans cette forme typique, mais à un stade plus avancé, on peut retrouver un ictère plus ou moins prononcé, une ascite habituellement discrète, mais souvent hémorragique, voire même — mais il s'agit alors d'un stade préterminal — des manifestations d'hypertension portale.

Quant aux signes généraux ils sont présents dans la grande majorité des cas mais n'ont rien de spécifique : asthénie, amaigrissement, fébricule.

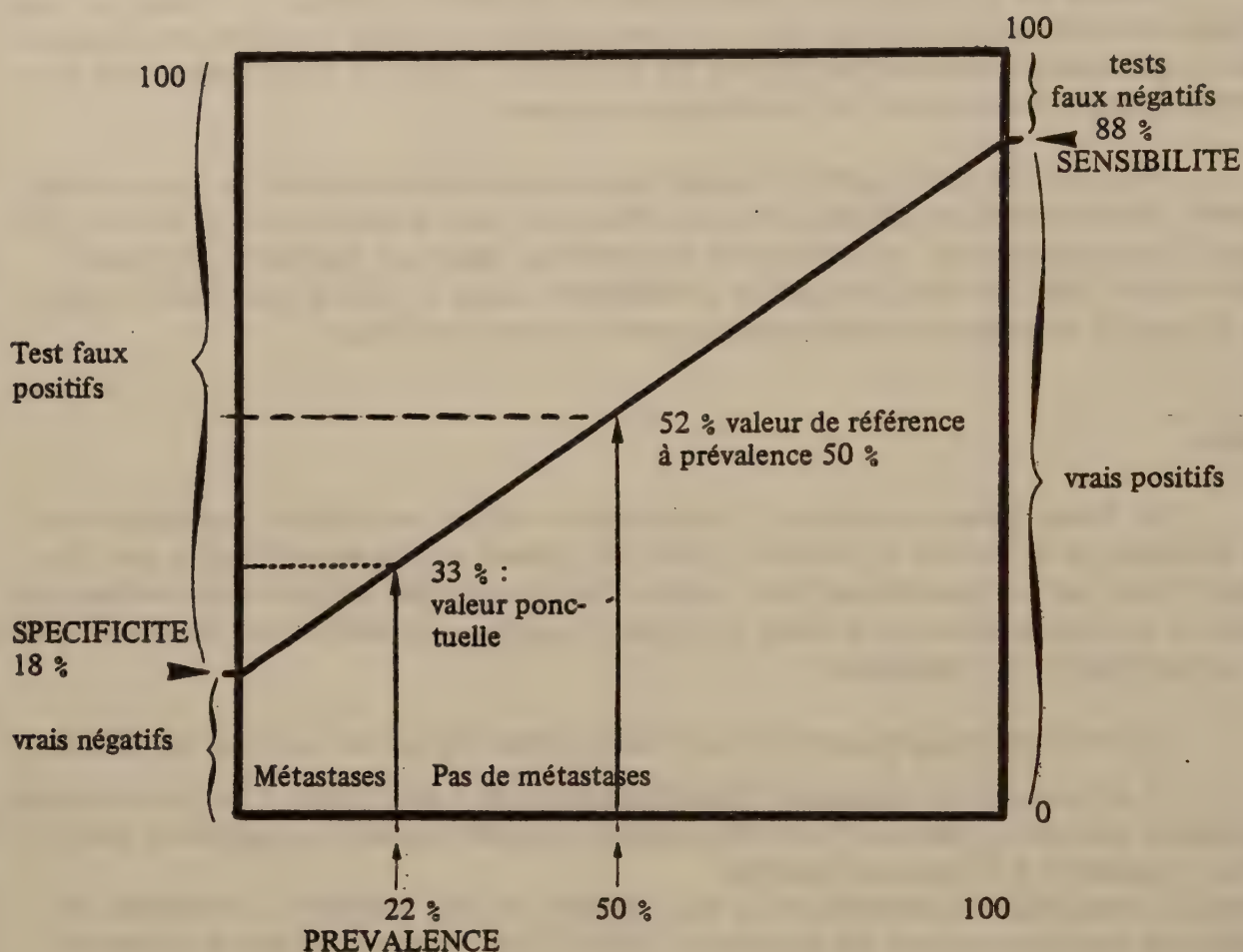


FIGURE 1 : Diagramme à double ordonnée utilisé par PECTOR & ROCMANS (358). Les résultats concernent sur ce diagramme, l'accélération de la vitesse de sédimentation (d'après CEDERQUIST & NIELSEN) chez 305 malades dont 66 étaient porteurs de métastases hépatiques, (prévalence : 22 %). La diagonale représente l'évolution de la valeur du test en fonction de la prévalence. La VS est donc un test sensible mais nullement spécifique dans les métastases hépatiques.

Il existe des formes cliniques trompeuses, à connaître :

– La forme fébrile pure, avec température au long cours inexpliquée, oscillante ou en plateau, la laparotomie faisant le diagnostic (251). Il s'agit de formes à évolution rapide.

– La forme pseudo-perforative, simulant la perforation d'ulcère, due à une poussée oedémateuse sous-capsulaire, déclenchant un syndrome réflexe d'allure péritonéale (213).

– Les formes douloureuses et fébriles, avec hyperleucocytose faisant poser le diagnostic de cholécystite, d'appendicite, d'abcès sous-hépatique, voire même d'abcès hépatique (248) résistant aux antibiotiques et anti-inflammatoires.

– La forme clinique du cirrhotique dont l'état général décline rapidement avec une hépatomégalie croissante, douloureuse, fébrile, faisant discuter l'adénocancer.

Heureusement ces formes cliniques ne sont pas l'éventualité la plus fréquente car elles constituent, à de rares exceptions près, un stade d'évolution au-delà de toute thérapeutique.

Habituellement en effet les métastases hépatiques synchrones sont asymptomatiques et c'est lors du bilan d'extension d'un cancer colo-rectal pratiqué de façon systématique en pré-opératoire que l'on pourra être amené à mettre en évidence des métastases jusque là silencieuses.

2. Les explorations biologiques. :

Elles aident au diagnostic des métastases infra-cliniques mais n'ont qu'une valeur relative : en effet certaines métastases, même volumineuses, peuvent n'entraîner aucune altération biologique. Selon les auteurs, les tests fonctionnels hépatiques chez des malades porteurs de métastases seraient perturbés dans 32 % des cas pour OXLEY (352) mais dans 60 % des cas pour DI COSTANZO : ces différences s'expliquent par la disparité des populations de malades étudiées, par les différents seuils de positivité utilisés et par le nombre plus ou moins grand de tests pratiqués.

Récemment J.C. PECTOR et P.A. ROCMANS (358) ont cherché à déterminer pour chacun des tests et examens employés, à la fois leur spécificité et leur sensibilité :

– pour déterminer la sensibilité, le test est appliqué à une population de sujets que l'on sait atteints de métastases hépatiques : la sensibilité du test est le rapport entre le nombre de tests positifs et le nombre de sujets atteints. La sensibilité est d'autant plus basse que le nombre de tests faussement négatifs est grand.

– pour déterminer la spécificité, le test est appliqué à une population de sujets-témoins, sûrement dépourvus de métastases : la spécificité du test est le rapport entre le nombre de tests négatifs et le nombre de sujets sains. La spécificité est d'autant plus basse que le nombre de tests faussement positifs est grand.

Les auteurs ont utilisé un diagramme à double ordonnée permettant une définition de la valeur globale d'un test, c'est-à-dire le rapport entre le nombre de tests exacts (positifs ou négatifs) et le nombre total de tests pratiqués dans une population comprenant à la fois des malades atteints de métastases et des malades qui en sont exempts.

L'abscisse sur ce diagramme représente ce que les auteurs appellent la prévalence. Une telle méthode d'étude permet de comprendre qu'un test puisse avoir une spécificité satisfaisante avec une sensibilité variable ou inversement : (voir la figure 1). Etant donné la variation de la valeur du test

en fonction de la prévalence des métastases pour le groupe étudié, ils ont calculé la valeur des différents tests pour une prévalence ramenée arbitrairement à 50 %, ce qui permet de les comparer entre eux.

— La numération-formule sanguine : SCHWARTZ (418) FENSTER (160).

On retrouve une anémie dans 50 % des cas inférieure à 3.600.000 globules rouges, mais rarement inférieure à 3 millions.

Cette anémie n'est pas spécifique et peut très bien être due au cancer primitif.

On retrouve une leucocytose dans 50 % des cas également, habituellement modérée, supérieure à 15.000 leucocytes dans 17 % des cas, surtout dans les formes douloureuses et fébriles.

— La vitesse de sédimentation est habituellement accélérée, mais comme le montre la figure 1 cet examen n'est en rien spécifique.

— Le bilan sérique est utile dans la mesure où il peut montrer :

- une hypoprotéinémie, inférieure à 60 g/l avec en particulier une chute de l'albuminémie inférieure à 35 g/l, retrouvée dans un tiers des cas (STEHLIN 438) et nécessitant leur correction avant tout geste chirurgical.

- une bilirubinémie qui, si elle est haute, supérieure à 15 mg/l, sera de mauvais pronostic et qui, si elle est normale, permettra de juger à leur juste valeur les tests hépatiques éventuellement perturbés.

— Le test à la B.S.P. est particulièrement sensible, d'autant qu'il est souvent perturbé de façon précoce : il existe un retard à l'excrétion dans 75 % au moins des cas avec métastases pour la plupart des auteurs (DEN BLAAUWEN 137, 82 %) (FENSTER 160, 94 %) (SCHWARTZ 418, 100 %) mais, si ce test est sensible il n'est guère spécifique puisqu'on le retrouve perturbé dans tous les cas d'hépatite chronique, d'insuffisance cardiaque chronique, d'obstruction biliaire : de ce fait il n'est guère utilisé.

— Le Bilan enzymatique :

Il a été fondé successivement de nombreux espoirs au fur et à mesure que de nouvelles enzymes étaient découverts, qui chaque fois paraissaient spécifiques des métastases.

En fait il n'existe pas de test "miracle" car l'activité enzymatique produite en excès est d'origine très diverse : membranes cellulaires, cytoplasme, tissu sain péri-tumoral ... et cette activité est intermittente. Ces insuffisances expliquent que l'on cherche actuellement à disposer de plusieurs tests, que l'on répètera pour essayer de démasquer des valeurs anormales :

1) Les phosphatases alcalines :

Elles sont normalement situées sur la bordure sinusoïdale des lobules ; en cas de tumeur, elles sont parfois à l'intérieur des lobules au voisinage des cellules tumorales, voire même intracanaliculaires, conséquence des phénomènes rétentionnels (ARONSEN 33). Leur augmentation n'a de réelle valeur que si la bilirubinémie est normale, et, en l'absence de métastases osseuses ou de PAGET. Les techniques de dosage et les unités variant d'un auteur à l'autre, la normalisation comparative des résultats est impossible. La spécificité varie de 47 à 100 % et la sensibilité de 23 à 100 %. Leur valeur à 50 % de prévalence va de 59 à 100 % (358) avec une moyenne de 73,4 % ce qui correspond aux valeurs retrouvées par ALMERSJO (16), PETTAVEL (364), FENSTER (160) et SCHWARTZ (418). D'autres auteurs cependant émettent des réserves quant à la valeur des phosphatases alcalines : BADEN (36), ETIENNE (155), les phosphatases élevées correspondant habituellement à des métastases évoluées, tandis que les métastases occultes, de découverte laparoscopique ou per-opératoire, ne donnent des valeurs élevées que dans 30 % des cas.

Aucune publication répondant aux critères de sélection de PECTOR ne rapporte les données des phosphatases alcalines thermostables ou d'autres isoenzymes des phosphatases alcalines.

On reconnaît par ailleurs aux phosphatases alcalines une certaine valeur pronostique, car l'étude des survies (JAFÉ 243, BENG MARK 44) montre que plus les phosphatases alcalines sont élevées, plus le pronostic est sévère.

2) Les gamma-glutamyl transpeptidases (γ GT) :

Leur activité a été mise en évidence par SZCZEKLİK en 1961 : elles catalysent l'hydrolyse de certains glutamyl-aminonitriles. Ce sont des enzymes des membranes limitantes ; on les trouvera donc le long de l'arbre biliaire, mais aussi en cas de métastases, autour, voire même à l'intérieure des cellules malignes (LAFARGUE 266).

Les valeurs normales sont de 2 à 10 U.I./1 chez la femme, de 4 à 25 U.I./1 chez l'homme (58) mais de nombreux auteurs estiment que la valeur-seuil est à 90 - 100 U.I./1. Hormis BADEN (36) presque tous les auteurs leur reconnaissent une haute spécificité : HUGUET (227), CHAMPAULT (104), PLOMTEUX (373), CHAIMOFF (103), supérieure à 90 %.

Leur sensibilité apparaît supérieure à celle des autres enzymes, avec en particulier une apparition plus précoce lors des métastases occultes : (COSTA-ROMA 122). La valeur moyenne à prévalence 50 % est de 74,2 %, très légèrement supérieure à celle des phosphatases alcalines.

Il faut néanmoins connaître un certain nombre de perturbations des GT induites par les hépatopathies ictériques ou cirrhotiques, l'alcool d'ingestion récente ou chronique, les barbituriques ou les anticonvulsivants, enfin les affections pancréatiques, le cancer du pancréas en particulier : IRVIN (237).

Pour éliminer l'incidence toxique, ARON (32) conseille de renouveler les dosages de γ GT après 8 jours de diète alcoolique : si l'alcool est en cause on observe une décroissance de type exponentiel caractéristique ; en cas de métastases, le taux des γ GT reste identique ou augmenté.

3) Les Transaminases : S G O T – S G P T :

Elles évaluent le degré de destruction du parenchyme hépatique. Elles sont augmentées dans 40 % des cas pour PLOMTEUX (373), mais dans 63 % des cas pour FENSTER, 66 % pour SCHWARTZ. Les valeurs moyennes à prévalence 50 % sont de 67 % pour les SGOT et de 68 % pour les SGPT. Certains auteurs ont noté que le rapport SGOT/SGPT était supérieur à 1 (ETIENNE 154), (373), mais cette notion est infirmée par STRAUB (441). Pour FISHERMAN (163) leur élévation est de mauvais pronostic.

4) L'Ornithine-Carbamyl-Transférase : OCT :

Elle fait partie elle aussi des enzymes dits de cytolysse. Pour PLOMTEUX (374) la valeur de l'OCT est supérieure à celle des transaminases.

5) La lacticodeshydrogénase et ses iso-enzymes :

L'activité glycolytique d'une cellule néoplasique est supérieure à celle d'une cellule normale, mais comme le terme de ce catabolisme glucidique est l'acide lactique, la cellule néoplasique semble donc fonctionner en anaérobiose. La quantité habituelle de LDH totale dans le sérum est de 100 à 200 unités/ml.

L'électrophorèse permet de distinguer 5 fractions d'iso-enzymes : les fractions 1 et 2 (22 et 39 %

de la LDH totale) de type "cardiaque" et les fractions 3, 4 et 5 (19, 13 et 7 % de la LDH totale) de type "hépatique". (BARRA 40).

HOCH-LIGETI et coll. ont étudié la LDH et ses iso-enzymes dans des tumeurs variées et dans leur tissu d'origine : ils ont montré que les tumeurs colo-rectales tendent à avoir une concentration de LDH supérieure à celle que donnent la muqueuse colique normale, les cancers pulmonaires ou gastriques. (389).

Les perturbations de la LDH peuvent se voir chez tous les cancéreux, mais de façon statistiquement plus importante en cas de métastases hépatiques : il est intéressant d'étudier les iso-enzymes, car chez un sujet cancéreux sans métastase, la perturbation la plus fréquente est l'augmentation de la fraction 5, tandis qu'en cas de métastases hépatiques, on retrouve l'augmentation simultanée des fractions 3, 4 et 5 (PLOMTEUX 374).

Les résultats de ces tests ne concernent habituellement que le taux de LDH totale : leur spécificité est élevée mais la sensibilité est variable car il faut déjà un certain volume tumoral pour avoir des valeurs positives. Ceci explique que la valeur moyenne à 50 % de prévalence est de 68 %.

6) *La leucine amino-peptidase et la 5' Nucléotidase :*

Il s'agit, comme pour les phosphatases alcalines et les gamma-glutamyl transpeptidase, d'enzymes traduisant une cholestase, mais elles sont moins dépendantes d'une atteinte osseuse que les phosphatases. Spécificité et sensibilité sont très élevées (BOONE 60) puisque leur valeur à 50 % de prévalence est de 93 % pour la leucine amino-peptidase, et 96,5 % pour la 5' Nucléotidase. En fait l'étude approfondie des séries publiées montre qu'il s'agit de malades triés chez lesquels on retrouve parallèlement des valeurs élevées de phosphatases alcalines et γ GT (358) ; leur sensibilité n'est donc pas aussi élevée dans l'absolu.

Par contre un taux normal de 5' Nucléotidase, tout comme pour la γ GT, permet de pouvoir exclure presque totalement une atteinte hépatique.

7) *La guanase :*

C'est un enzyme spécifiquement hépatique que l'on retrouve dans les états de cytolyse et jamais dans les ictères par rétention. Elle est d'un grand intérêt diagnostique, car devant un tableau clinique et biologique d'ictère rétionnel avec guanasémie élevée (supérieure à 10 U./l) on doit fortement suspecter l'existence d'un cancer métastatique (BEL 43).

8) *Autres enzymes :*

L'isocitrate déshydrogénase, la glutamate déshydrogénase et les cholinestérases ne présentent pas d'intérêt réel pour le diagnostic des métastases hépatiques. (154-441)

— L'électrophorèse des protéines sériques qui permet de juger le syndrome inflammatoire montre une hyper 2 globulinémie de façon assez fréquente (70 % des cas pour ETIENNE 154) mais ces perturbations ne sont jamais retrouvées isolément, toujours associées à d'autres anomalies de la fonction hépatique.

A ce stade du bilan hépatique, quels sont les tests enzymatiques à retenir ? En effet, la multiplication des épreuves biochimiques peut noyer la signification biologique recherchée, mais par ailleurs chacun des tests proposés pour la détection des métastases hépatiques a ses limites propres. Néanmoins, globalement, les différents tests enzymatiques se caractérisent par une spécificité satisfaisante (70 à 100 %) et une sensibilité variable (40 à 80 %). Les diagrammes de PECTOR et ROCMANS (358) qui s'appuient sur les résultats de 27 publications permettent d'établir une hiérarchie dans la valeur des différents tests à prévalence 50 % :

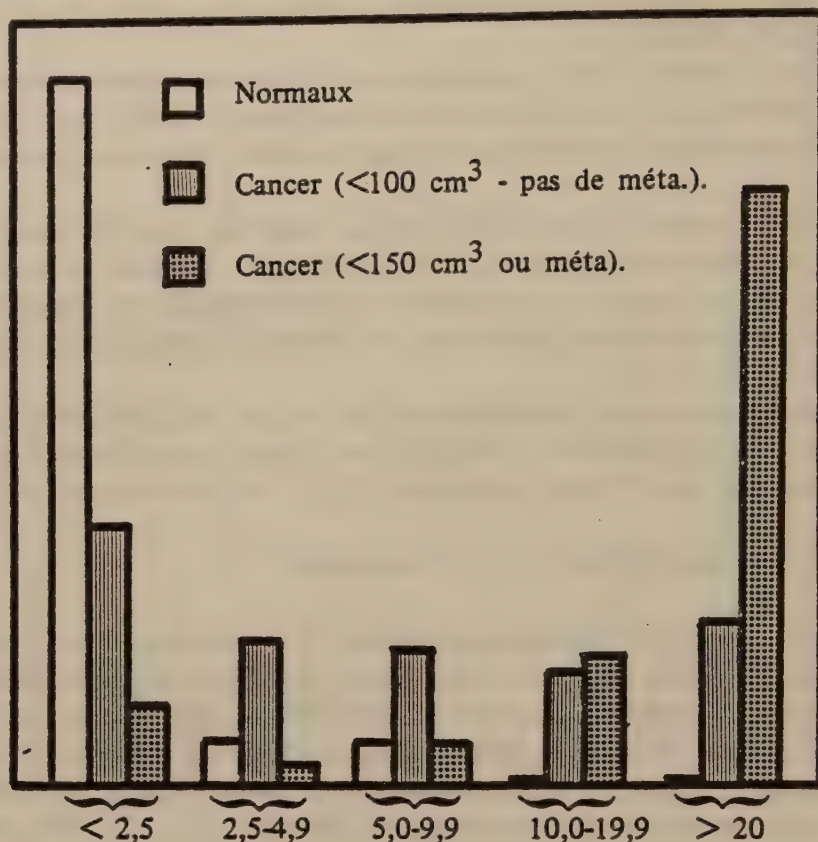


FIGURE 2 : Taux plasmatique d'antigène carcino-embryonnaire chez les patients atteints de cancers digestifs. Un résultat est considéré comme positif lorsque ce taux est supérieur à 4,9 mg/ml (J.P. MACH & Coll.).

STADE TUMORAL	POURCENTAGE DE POSITIVITE DE L'A.C.E.
LOCALISE A LA PAROI (DUKES A.)	20 % - 50 %
ATTEINTE DE LA SEREUSE (DUKES B.) . . .	63 %
ATTEINTE DES GANGLIONS (DUKES C.) . . .	68 % - 75 %
METASTASES A DISTANCE (DUKES D.) . . .	80 % - 100 %

TABEAU 1 : Antigène carcino-embryonnaire chez les patients atteints de cancer colo-rectal : corrélation avec le stade tumoral (102-138-294).

- phosphatases alcalines : 73,4 %
- lactico-déshydrogénase : 68 %
- alanine aminotransférase (SGPT) : 68 %
- aspartate aminotransférase (SGOT) : 67 %

Nous avons vu que les valeurs élevées des 5' Nucléotidase et leucine aminopeptidases sont assez artificielles puisqu'elles portaient sur des séries de malades sélectionnés. Il faudrait, pour en avoir une idée plus précise, comparer simultanément ces divers enzymes chez les mêmes patients. Si PECTOR s'en tient, en conclusion, au seul dosage des phosphatases alcalines, la majorité des auteurs préfère s'appuyer sur un nombre plus ou moins étendu de tests. En particulier PLOMTEUX et TOULET (374) prônent un bilan comportant le dosage de la LDH totale et de ses iso-enzymes, et le dosage de 10 paramètres, testant la rétention biliaire : bilirubine totale, γ GT, LAP., 5' N., Ph. Alc., testant la perméabilité membranaire : OCT, transaminases, testant l'inflammation : l'électrophorèse des protéines et un test au cétaïlon. Avec ce bilan, ils obtiennent un résultat positif chez 65 % des cancéreux avec métastases, et chez 7 % seulement des cancéreux sans métastases. Ils soulignent, qui plus est, que l'exploration biologique est la plus anodine des méthodes diagnostiques et qu'il faut essayer d'en tirer profit au maximum.

Depuis peu de temps, il est apparu que le bilan biologique, devait être complété par la recherche d'antigènes sériques qui, à défaut d'être réellement spécifiques, sont habituellement les témoins d'un certain volume tumoral :

— L'antigène carcino-embryonnaire, (ACE) :

Il s'agit de glycoprotéines qui ont été isolées par GOLD et FREEDMAN en 1965 à partir de tumeurs coliques malignes. En 1969, THOMPSON en a retrouvé à des taux significativement élevés dans le sérum de malades atteints de cancers du colon : au fur et à mesure que les dosages s'affinaient, la spécificité initiale de l'ACE s'est un peu dégradée, mais reste néanmoins intéressante : on retrouve de l'ACE dans l'intestin normal, sans différence qualitative d'avec l'ACE tumoral, mais par contre les différences quantitatives sont parfois très importantes. Chez les gens normaux, le taux d'ACE dépasse rarement 2,5 ng./ml. En cas de cancers localisés, l'ACE est positif dans 50 % des cas, mais il est des cancers colorectaux qui peuvent rester définitivement avec un taux d'ACE normal. Dans les cancers métastatiques, le taux d'ACE est augmenté dans 80 % des cas, mais les métastases, peu différenciées, sont peu productrices d'ACE. (MACH 294) : confer figure 2. L'ACE est en assez nette corrélation avec le degré d'extension de la tumeur, ce que confirme la progression du taux d'ACE positif, par rapport à la classification de DUKES (CEROTTINI 102) : confer tableau 1.

Il faut connaître cependant un certain nombre de facteurs capables de perturber les taux d'ACE, ce qui est source de confusion diagnostique :

- l'alcool : en cas de cirrhose, l'ACE est retrouvé augmenté dans 51 % des cas ; en cas d'intoxication éthylique aiguë avec foie sain, l'ACE s'élève également (411)
- le tabac : 2 % de non fumeurs ont un ACE supérieur à 10 ng./ml., par contre 15 % des fumeurs ont un ACE supérieur à 10 ng./ml.
- les inflammations chroniques de l'intestin : Crohn, rectocolite.
- certains cancers des bronches, du sein, de la vessie, de l'utérus.

De ce fait, il ne faut pas considérer le dosage de l'ACE comme un test positif ou négatif : mais plutôt l'interpréter de façon quantitative : si le taux d'ACE est bas, cela n'exclut pas la présence de métastases, s'il est élevé la probabilité de diffusion métastatique est grande, mais de toute façon ce dosage d'ACE aura valeur de référence dans les suites postopératoires, ce pourquoi il doit être pratiqué de façon systématique dans le bilan préopératoire.

Certains auteurs, tels LO GERFO (285) et HERBEMAN (211) ont signalé qu'à un taux élevé d'ACE correspond un pronostic réservé ; le taux de récurrence serait 1,8 fois supérieur en cas d'ACE élevé, et ce, quel que soit le stade de la maladie.

Enfin des études sont faites actuellement sur certains constituants glycoprotéiniques hétérogènes de l'ACE qui permettraient d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dosage : EDGINGTON (211) a isolé un ACE — S dont la spécificité serait bien meilleure et la sensibilité un peu plus grande.

— L'alpha foeto-protéine (α FP) :

C'est également un antigène carcino-embryonnaire que l'on retrouve à des taux élevés, chez le fœtus et chez l'adulte, dans un grand nombre de cas d'hépatomes. Actuellement les dosages radio-immunologiques ont permis de doser des taux extrêmement faibles, de l'ordre de quelques nanogrammes, ce qui a fait diminuer la spécificité de l' α FP, encore que des taux supérieurs à 100 ng./ml. soient pathognomoniques de l'hépatôme. On retrouve donc actuellement des cancers colorectaux avec des taux supérieurs à 10 ng./ml. (valeur seuil), mais cette positivité ne permet pas de différencier les cancers colorectaux, avec ou sans métastases hépatiques (191-374-246).

— Le Bilan de Coagulation :

Il est important car, outre le fait qu'il servira de référence, s'il est envisagé un geste chirurgical sur le foie, il montre assez souvent des anomalies :

. l'hyperfibrinogénémie est fréquente, et l'étude du temps de demi-vie du fibrinogène marqué a montré un temps de demi-vie raccourci, dû à la captation du fibrinogène marqué au niveau de la tumeur : ceci suggère l'existence d'un processus de coagulation intravasculaire compensé et localisé préférentiellement au niveau de la tumeur. (BONEU 57)

. Parallèlement, on retrouve une augmentation des produits de dégradation du fibrinogène (PDF), d'autant plus fréquemment que l'extension néoplasique est plus grande. CARLSSON (94) a en effet montré que les PDF, dosés par immuno-électrophorèse, sont élevés :

- chez 80 % des cancéreux avec métastases
- chez 30 % des cancéreux avec envahissement ganglionnaire
- chez 16 % des cancéreux avec une tumeur localisée.

. CARLSSON pense que ces PDF augmentés sont le fait :

- soit de la dégradation de la fibrine sous l'action de protéases d'origine cancéreuse.
- soit de la dissociation des thrombi formés dans le lit vasculaire des tumeurs.

. Enfin, l'augmentation du facteur VIII antigène est souvent retrouvée, la cause en est discutée (CONARD 119).

— Certains auteurs (CARMEL 95) ont noté une élévation de la Transcobalamine I dans quelques cancers digestifs avec métastases hépatiques, à des taux très élevés que l'on retrouve d'habitude dans la leucémie myéloïde chronique ou autres désordres myéloprolifératifs. La pathogénie en est discutée.

Personnellement, dans le cadre du dépistage préopératoire des métastases hépatiques chez tout porteur d'un cancer colorectal, nous nous contentons de rechercher les taux de :

— la lactico déshydrogénase et de ses iso-enzymes

— les phosphatases alcalines

— la gamma glutamyl transpeptidase

et, à titre de référence préopératoire systématique, le taux d' :

— antigène carcino embryonnaire en fonction duquel le malade pourra être suivi en postopératoire de façon précise.

3. Les investigations complémentaires.

Nous venons de voir que la clinique et la biologie présentent malgré tout de grosses lacunes quant à la détection des métastases hépatiques. Pour pallier ces insuffisances, nombreuses sont les méthodes qui peuvent apporter une pierre à l'élaboration du diagnostic. Nous les envisagerons successivement avant de comparer leur valeur respective.

— La ponction-biopsie du foie à l'aveugle (PBF) :

Elle se fait habituellement en utilisant l'aiguille de MENGHINI, de 2 mm. de diamètre, sous anesthésie locale, dans un espace intercostal sur la ligne axillaire moyenne ou postérieure droite. Il existe actuellement des aiguilles plus fines, de 0,6 mm. de diamètre (VIM-SILVERMAN), mais elles sont rarement utilisées pour les ponctions à l'aveugle, étant plutôt réservées aux ponctions du foie guidées, par la scintigraphie, l'échotomographie, ou lors d'une laparoscopie.

La ponction-biopsie à l'aveugle n'est pas dénuée de dangers et il existe des contre-indications formelles à ce geste, telles une tendance hémorragique, une suspicion d'hémangiome, de kyste hydatique, d'abcès hépatique ou d'ictères mécaniques par obstruction extra-hépatique. Il est donc impératif d'avoir un taux de prothrombine avant de réaliser cet examen : FENSTER (160), sur 81 cas de métastases hépatiques ayant subi une PBF à l'aveugle, n'a observé aucun incident sérieux en se conformant à ces restrictions.

Les résultats ne portent que sur la sensibilité de l'examen, car il ne peut y avoir de faux positifs. Les chiffres sont très variables selon les séries :

• CONN 1963	(in 392)	20 %	de PBF à l'aveugle positives
• RASMUSSEN 1972	(in 392)	23 %	- - - - -

• BISSET	(in 54)	50 %	de PBF à l'aveugle positives					
• VIDO 1975	(in 467)	70 %	-	-	-	-	-	-
• FENSTER 1961	(in 160)	74 %	-	-	-	-	-	-
• LUNDQUIST	(in 467)	77 %	-	-	-	-	-	-
• NELSON & SALVADOR 1960	(in 149)	75 %	-	-	-	-	-	-
• SHERLOCK 1968	(in 392)	91 %	-	-	-	-	-	-

En fait, ces différences s'expliquent une fois de plus par la grande disparité des échantillons : FENSTER a en effet montré que la sensibilité de la PBF était fonction du degré d'envahissement du foie : en l'absence d'hépatomégalie, la PBF est positive dans 44 % des cas, si l'hépatomégalie, est modérée la PBF est positive dans 71 % des cas et si elle est importante, dans 92 % des cas. Néanmoins les résultats dépendent aussi du type de tumeur, car les résultats de la PBF sont supérieurs pour les métastases hépatiques d'origine systémique par rapport aux métastases d'origine portale.

En cas de résultat négatif de la PBF, FENSTER conseille, s'il existe une forte suspicion d'envahissement hépatique, de renouveler la ponction une fois, voire deux fois : dans sa statistique portant sur 81 cas, il obtient 60 PBF positives d'emblée, soit 74 % lors d'une 2ème tentative sur 6 cas, il en obtient 2 positives supplémentaires, enfin dans un cas, il renouvelle la PBF une 3ème fois, qui revient positive, soit un résultat global de (63/81) 78 %.

— L'échotomographie B ultrasonore du foie.

Il s'agit d'une technique récemment utilisée dans l'exploration de la cavité abdominale. L'échographie utilise l'énergie réfléchiée d'un faisceau d'ultra-sons au travers du foie et des organes qui l'entourent. L'énergie sonore, ou écho, est captée par la sonde même qui émet les ultra-sons de façon pulsée. Ces échos, convertis en impulsions électriques, se traduisent sur un écran cathodique par une déflexion pour les appareils d'échographie B, les plus utilisés. La sonde effectue un mouvement de balayage dans un plan fixe et la sommation de tous les points, conservés en mémoire sur écran aboutit à une image tomographique. Les appareils avec sonde à balayage manuel sont les plus manipulables d'autant que l'ajustement des demi-teintes (échelle des gris), actuellement en grand progrès, en font des appareils performants.

On obtient ainsi des plans variés, sagittaux, transversaux, obliques, tous les centimètres ou demi-centimètres. Pour cerner de façon plus précise encore les données de l'échographie, PIETRI (367) fait une reconstitution tridimensionnelle à partir de la sériographie.

Sur le plan pratique, étant donné que les ultra-sons se propagent mal dans l'air, il faudra faire cet examen avant la laparoscopie, car le pneumopéritoine résiduel est particulièrement gênant pendant 10 jours. (108).

Les images obtenues sont de lecture parfois difficile et réclament de ce fait un observateur expérimenté. MELKI (323), à partir de l'étude de 85 néoplasies hépatiques, confirmées anatomiquement, décrit quatre aspects principaux, soit isolés, soit associés, la présence de l'un d'eux étant hautement significative :

1) Le nodule échogène : masse d'échos groupés, individualisés au sein du parenchyme, de taille variable, le plus souvent unique, aisément isolée du reste du tissu hépatique en faisant

varier le gain. Il correspond à du tissu néoplasique de structure irrégulière mais non ischémiée, ni nécrosée. Des limites irrégulières, la présence d'échos au voisinage, sont des éléments d'évolutivité du foyer. Ces nodules échogènes correspondent le plus souvent à des néoplasmes à point de départ digestif.

2) Les nodules trans-soniques bordés d'une périphérie échogène : ils constituent l'aspect le plus souvent rencontré au cours des métastases hépatiques : au sein de l'aire hépatique augmentée, plusieurs zones arrondies, homogènes, sont entourées chacune d'une bande d'échos presque continue à bords irréguliers. Ces nodules correspondent le plus souvent à des nodules homogènes nécrosés, entourés d'un parenchyme fibreux. A la limite, on peut observer un aspect de parenchyme "mangé aux mites" mais où les petites cavités arrondies sont bien reconnaissables.

3) L'aire trans-sonique dans un parenchyme échogène : le foyer trans-sonique, aux limites imprécises, représente une zone de nécrose, alors que le parenchyme périphérique est fibreux : cet aspect est souvent retrouvé dans les foyers de dégénérescence sur cirrhose, mais demande, pour être affirmé, un examen à différentes valeurs de gain.

4) L'hépatomégalie trans-sonique ou anéchogène : aspect d'un gros foie accoustiquement homogène, refoulant les organes de voisinage. L'aire hépatique demeure sans échos lorsque le gain est élevé, et ce, jusqu'à des valeurs inhabituelles, pouvant évoquer une collection liquidienne. Une telle image traduit une atteinte importante du foie avec disparition presque complète du parenchyme normal, qu'il s'agisse d'un néoplasme primitif ou d'un envahissement métastatique massif.

Compte-tenu qu'il s'agit d'une technique relativement récente, les résultats sont plus que satisfaisants, l'expérience de l'observateur étant un élément important :

● MOUNTFORD 1972	(in 406)	87 %	de bons résultats
● SZE BENI 1974	(in 453)	93 %	de bons résultats sur 163 cas
● ROUHIER 1975	(in 406)	83 %	- - - - 30 cas
● LUTZ 1975	(in 291)	72 %	- - - - 166 cas
● DECHAUX 1975	(in 131)	64 %	de bons résultats sur 11 cas

L'appréciation des résultats peut être faussée par le stade auquel on pratique l'examen : DECHAUX a montré en effet que, si l'échotomographie est réalisée avant toute autre investigation, elle est positive dans 38 % des cas, contre 65 % si elle est pratiquée en 2ème position, et 66,6 % en 3ème position. Mais finalement les avantages de l'échographie l'emportent nettement sur ses inconvénients : il s'agit en effet d'une méthode anodine, sans irradiation, indolore, pas chère (K 30), et rapide puisqu'elle ne nécessite que 30 minutes environ. De plus, la définition est bonne : 1 cm. de diamètre environ. Les inconvénients portent sur certaines difficultés diagnostiques, pour explorer le dôme hépatique partiellement masqué par le grill costal, pour différencier les métastases hépatiques de certaines cirrhoses nodulaires, de certains foies cardiaques ou angiomateux (107). Il est donc raisonnable de proposer l'échotomographie comme première investigation hépatique de dépistage, quitte à poursuivre plus avant les examens en cas d'incertitude diagnostique.

Ceci est d'ailleurs facilité par l'appareillage ultra-sonore, car il est possible, par un pertuis situé au centre de la sonde, de pratiquer une ponction à l'aiguille fine dès qu'il existe une image douteuse : la précision topographique est parfaite, mais les résultats ne dépassent cependant pas 85 %, car il s'agit en fait plus d'un examen cytologique que réellement histologique, du fait du calibre très étroit de l'aiguille. (RASMUSSEN 392).

— La Laparoscopie :

Les premières laparoscopies remontent au début du siècle (JACOBÉUS 1911), mais n'ont connu en France un réel essor que sous l'impulsion de CAROLI. La technique en est actuellement bien au point, sous couvert d'une prémédication et sous anesthésie locale. Néanmoins, cette technique "invasive" peut entraîner un certain nombre d'accidents, voire de décès : PAOLAGGI & DEBRAY les ont recensés d'après une série de 34.597 laparoscopies, avec 5,1 ‰ accidents et 0,9 ‰ décès. (357). De ces complications découlent un certain nombre de contre-indications : grandes dyspnées cardio-pulmonaires, troubles de la coagulation et, de façon plus relative : grandes obésités, déficiences pariétales (197). La laparoscopie permet de visualiser les trois quarts de la surface antérieure du foie et une zone moindre de la face inférieure.

. Dans la plupart des cas les métastases hépatiques n'offrent guère de difficultés diagnostiques au laparoscopiste :

Elles se présentent sous la forme de noyaux blancs en relief à la surface du foie, de taille très variable. Ces nodules se creusent souvent en leur centre, réalisant un aspect de cratère.

. Déjà plus difficiles à reconnaître sont les métastases déposées à la surface du foie comme des pastilles blanches.

. Plus difficiles encore à reconnaître sont les métastases en tache de bougie, étalées à la surface du foie sans aucun relief.

Voilà donc les aspects habituels des métastases, mais lorsque par malchance toutes les métastases sont profondes, le diagnostic peut donc être faussement négatif. Il faut connaître l'aspect des affleurements néoplasiques à la surface du foie, qui ne se manifestent que par un léger changement de coloration, la couleur rouge brun du foie devenant jaunâtre au niveau de l'affleurement.

Il existe un risque de faire des erreurs, non seulement par défaut, mais surtout par excès, aussi ne faut-il pas prendre pour métastase hépatique : (PLATTEBORSE 371).

1) Les épaissements de la capsule de GLISSON, conséquence du vieillissement normal, sans signification pathologique :

- soit épaissement de la capsule au niveau des émergences des vaisseaux portes et sus-hépatiques de surface blanchâtres, soulignant l'aspect moucheté normal par un réseau à mailles plus ou moins régulières. Cet aspect est fréquent et précoce.

- soit épaissement à l'extrême bord du foie, souvent irrégulier, souvent difficile à interpréter, car cet épaissement peut dessiner tantôt une tache de bougie parfaitement limitée à la surface du foie, tantôt un noyau blanc en relief, tantôt une petite couenne épaisse et régulière. (467).

- soit parfois des épaissements très épais et irréguliers simulant un envahissement néoplasique massif du foie.

2) Les nodules miliaires tuberculeux.

3) L'implantation graisseuse du ligament rond, de teinte jaunâtre, pouvant simuler un affleurement néoplasique.

4) Les cancers primitifs du foie, certaines tumeurs plus ou moins malignes : non pas tant les hémangiomes et lymphangiomes que les hépatomes bénins (ou adénomes) dont la fréquence augmente, et les hamartomes, surtout hépatocytaires (87).

5) La transformation néoplasique de nodules d'un foie cirrhotique.

6) Les affleurements de nodules d'une maladie de système : HODGKIN, sarcomes.

7) Plus rarement, un nodule graisseux à la surface du foie, angiome malin, hémangiome bénin.

Ces aspects peuvent être tellement trompeurs que même un laparoscopiste expérimenté peut être amené à pratiquer une biopsie de contrôle. C'est pourquoi les résultats des laparoscopies sont entachés de faux-négatifs et faux-positifs si l'on ne fait pas de PBF :

. Les métastases hépatiques méconnues (JUSTIN-BESANCON 247, 10 %) (SAUER 416 20 %) (GIRARD 197, 15 %) ont en général un siège profond ou postérieur, inaccessible à l'endoscopiste et représentent la limite principale de cet examen.

. Quant aux erreurs par excès, elles sont inférieures à 5 % (VIDO 4 % , ETIENNE 155, 4 %) et devraient disparaître totalement par la pratique systématique de la ponction-biopsie. En effet, si l'on combine laparoscopie et ponction-biopsie, les résultats sont plus satisfaisants encore :

— concordance biopsie + laparoscopie : 93 % pour VAN WAES (463), 90 % pour DELAVIERRE (135) et JUSTIN-BESANCON, mais 77 % seulement pour BISSET (54). Pour améliorer encore ces résultats, ETIENNE (155) conseille de faire des ponctions-biopsies à l'aveugle, même si le foie paraît sain : il a obtenu ainsi 19 % de diagnostics positifs supplémentaires, ce qui fait un score global supérieur à 90 % en faveur de la laparoscopie + biopsie à l'aiguille.

— Devant les risques hémorragiques potentiels des biopsies, certains auteurs préfèrent associer à la laparoscopie une ponction-aspiration à l'aiguille fine, qui est absolument indolore et anodine, mais qui peut poser des problèmes diagnostiques au cytologiste : la concordance ponction cytologique + laparoscopie ne dépassant pas 80 % . On observe donc une supériorité de la biopsie sur la cytologie, mais celle-ci reste indiquée néanmoins en cas de doute sur l'hémostase, de nodules hypervascularisés ou nécrotiques.

Il ressort donc qu'il s'agit d'une méthode d'exploration simple, bien codifiée, comportant peu de dangers, de bonne valeur diagnostique : 89 % à 50 % de prévalence (358), mais dont la faiblesse est de ne pas permettre la visualisation du dôme hépatique et de la face postérieure. L'association d'une ponction-biopsie à l'aveugle permet de réduire le risque de méconnaître une métastase profonde.

— La Scintigraphie isotopique :

C'est WEINLAND qui en 1951 réalisa la première scintigraphie en utilisant de l'or colloïdal qui est fixé par le foie au niveau des cellules de KUPFFER qui appartiennent au système réticulo-endothélial. La première publication sur le diagnostic scintigraphique des métastases hépatiques est celui de STIRRET en 1954. Depuis lors, de nombreuses améliorations ont été apportées, tant aux traceurs qu'au matériel d'enregistrement : appareil à balayage ou caméra à scintillation.

Au Rose Bengale marqué à l' ^{131}I qui se fixait dans l'hépatocyte, aux colloïdes marqués à l' ^{98}Au ou à l' ^{99}Au qui étaient phagocytés par les cellules de KUPFFER, on préfère actuellement le $^{99\text{m}}\text{Tc}$, particules de colloïdes marquées au sulfure de technétium qui sont également fixées par le système réticulo-endothélial, mais qui ont le gros avantage d'avoir une période radio-active courte, 6 heures, un spectre d'énergie minime, délivrant ainsi une dose de 0,05 mCi, 14 fois inférieure à celle de l'or colloïdal par exemple. (76) La dislocation structurale ou l'altération fonctionnelle du foie rencontrées lors des métastases hépatiques réduisent la fixation du colloïde à ce niveau et se traduiront donc par une ou plusieurs lacunes.

Pour les déceler le mieux possible on utilise plusieurs incidences, antérieures, latérale

AUTEURS	Ref.	Année	Nombre de cas	Pourcentage de Diagnostic exact	Pourcentage de Faux positifs	Pourcentage de Faux négatifs
BAUM	41	1966	116	89	10	1
BRUHIERE	76	1968	1550	67,9	NP	NP
MANSFIELD	304	1969	46	70	NP	NP
PACK	355	1970	129	85,7	9,1	5,2
CASTAGNA	98	1972	109	74,3	14,7	11
MANGUM	302	1973	173	83	NP	NP
SAUER	416	1973	123	62	18	20
ALMERSJO	16	1974	19	36	33	31
DAVIES	130	1974	46	95	NP	NP
FEE	158	1974	70	84	13	23
ANDERSSON	21	1975	61	90	NP	NP
HATFIELD	207	1975	29	79	17,5	3,5
HORICA	224	1975	106	83	5	12
KILGORE	255	1975	429	75	NP	NP
NISHIYAMA	346	1975	66	88	11	1
ANDERSEN	20	1976	180	MH localisées : 78 MH diffuses : 100		
NILSSON	345	1976	107	57	NP	NP

TABLEAU 2 : Résultats de la scintigraphie

droite, et, de plus en plus souvent, postérieure.

Avant d'aborder les images réalisées par les métastases, il est important de bien savoir lire une scintigraphie, ce qui demande de suivre une tactique rigoureuse (BAILLET 38) :

. Il faut d'abord examiner les images sans références à la clinique, apprécier le volume du foie, la régularité des contours, l'homogénéité de la capture, la déformation des lignes isodoses, l'existence éventuelle d'une plage froide avec son importance, sa topographie, la corrélation des incidences, le degré de fixation rachidienne, le volume de la rate. Puis on tiendra compte des repères et de l'environnement anatomique en reconnaissant les encoches "normales" des bords, dûes au coeur, à la vésicule et au ligament rond.

. Sur la plupart des scintigraphies de face s'ébauche normalement une lacune ovalaire centrale qui correspond au hile.

. On saura enfin penser à un foie vertical avec atrophie du lobe gauche, à un lobe de Riedel prolongeant verticalement le foie droit.

Ceci fait on se trouvera devant différentes images scintigraphiques selon le type d'envahissement métastatique. L'image la plus explicite est l'hépatomégalie hétérogène. L'hépatomégalie sera tout d'abord mesurée, ne serait-ce que pour servir de référence, le meilleur index étant, pour ROSEN-FIELD (404) la mesure verticale à mi-chemin entre la xyphoïde et le bord droit du foie, normalement inférieure à 15,5 cm. L'hétérogénéité du parenchyme hépatique traduit la confluence des métastases et à un stade avancé, on peut paradoxalement observer une fixation basse à peu près homogène faisant évoquer une cirrhose hypertrophique, d'où la valeur, alors, de l'absence habituelle de fixation rachidienne et de splénomégalie.

A l'inverse, devant une fixation hépatique d'allure normale, le dépistage d'éventuelles métastases peut poser des problèmes : on recherche la "lacune" qui peut siéger n'importe où, être de petite taille et de ce fait prêter à confusion avec les encoches normales du foie, l'hypofixation hilaire, l'hypofixation fréquente du lobe gauche.

De plus, que la lacune soit unique ou multiple, sur un foie non hypertrophié, on sera alors amené à discuter les autres images lacunaires du foie : abcès amibiens, kystes hydatiques, tumeurs bénignes, polykystose hépatique ...

OZARDA & PIKREN (353) qui ont étudié la distribution topographique des métastases hépatiques et leur taille ont montré que dans 31 % des cas les métastases avaient un diamètre inférieur à 2 cm. et dans 10 % des cas une situation intra-parenchymateuse exclusive. On s'explique mieux de ce fait les insuffisances de la scintigraphie.

Les résultats, une fois encore, sont très variables d'une série à l'autre du fait de leur manque d'homogénéité, comme on peut le constater sur le tableau (2). Selon les auteurs la spécificité varie de 45 à 97 % et la sensibilité est similaire. La moyenne des valeurs à 50 % de prévalence est de 79,9 %. Les interprétations erronées sont en partie dûes aux observateurs : CONN (120) a expérimentalement chiffré ces erreurs à 15-20 % ayant par ailleurs montré que plus il y a d'observateurs plus on obtient d'avis différents : il recommande donc la lecture des scintigraphies par un observateur entraîné, ne connaissant pas le contexte clinique, pour qu'il fasse une répartition entre ce qui est normal et anormal. Ensuite, à la lecture du dossier clinique il fera une synthèse en donnant une interprétation étiologique.

Les diagnostics erronés étant relativement nombreux, quelles en sont les causes ?

— Les faux positifs : la plupart du temps ils sont le fait d'observateurs non entraînés (3 fois plus d'erreurs que chez le spécialiste : HORICA 224). Néanmoins il peut aussi s'agir d'une

cirrhose, d'un foie cardiaque, ou d'anomalies que le cliché radiologique de l'abdomen sans préparation étiquètera : du baryum au niveau de l'angle colique droit, une côte, une compression extrinsèque par de l'ascite, des calcifications de kystes hydatiques, des images hydroaériques d'abcès (HATFIELD 207). Il peut s'agir aussi, mais plus rarement, de tumeurs bénignes, d'une polykystose hépatique, d'un kyste du ligament rond (Mc CLELLAND 292).

— Les faux négatifs sont le fait de la petite taille fréquente des métastases, puisque le seuil de définition de la scintigraphie est de 2 cm. de diamètre au minimum, de leur situation parfois profonde, une épaisseur de 5 cm. de parenchyme masquant alors la lacune sur la scintigraphie, (159) d'une adiposité importante du sujet, ou bien encore de la mobilité du foie lors des mouvements respiratoires. Mais ils sont aussi parfois inexpliqués.

Aussi, en cas de doute diagnostique, s'est-on attaché à compléter la scintigraphie par d'autres examens :

— La ponction-biopsie du foie, guidée ainsi par la scintigraphie, que l'on fasse une biopsie à l'aiguille de MENGHINI ou une simple ponction-aspiration (GALVAN 187) donne un diagnostic étiologique exact dans 80 % des cas (120). Une biopsie négative ne peut néanmoins pas éliminer formellement la présence de métastases.

— Les améliorations de la technique scintigraphique : elles sont encore souvent expérimentales, mais certaines d'entre elles apportent de réels renseignements et se vulgariseront certainement.

— La scintigraphie dynamique ou scintiangiographie permet en effet par des clichés séquentiels précoces, de visualiser l'artérialisation d'un foie hétérogène, ou de nodules suspects. STADALNIK (434) a même montré que l'artérialisation d'une image lacunaire tumorale est mieux détectée par l'angioscintigraphie que par l'artériographie et qu'une scintigraphie normale avec une "image tumorale" à l'angioscintigraphie chez un malade avec une tumeur primitive connue doit faire suspecter des métastases hépatiques. Inversement, une scintigraphie et une angioscintigraphie normales permettent pratiquement d'éliminer un envahissement hépatique. Cette étude dynamique, préalable automatique à toute scintigraphie statique, est donc à ne pas négliger (SPENCER 432).

— Les scintigraphies répétées avec d'autres traceurs : le Citrate de Gallium a été utilisé par plusieurs auteurs, car il a la propriété de se fixer au niveau des tumeurs et des abcès, sur les lysosomes hépatocytaires. En fait, le Citrate de Gallium se fixe préférentiellement sur les néoplasmes primitifs du foie, et il est de peu d'intérêt pour le diagnostic des métastases hépatiques (YUMOTO 487 - JAMES 244). Cependant, en mettant en mémoire sur ordinateur deux scintigraphies successives, l'une au technetium, l'autre au Gallium et en réalisant une soustraction des impacts enregistrés, ERJAVEC (153) obtient 87 % de bons résultats sur 95 scintigraphies "équivoques".

— Le Strontium a également été utilisé (CHAUDURI 109) ; outre les métastases osseuses, il se fixerait aussi sur certaines métastases hépatiques de cancers coliques.

— L'113 m In-transferrine est également utilisée pour étudier le pool vasculaire du foie en particulier en scintiangiographie et permet de juger l'hyper ou l'hypovascularisation d'une lacune (MUROFF 339)

— Certains auteurs vont même jusqu'à réaliser 3 scintigraphies successives avec des traceurs différents : le procédé paraît bien compliqué, fortement ionisant et bien cher pour le bénéfice que l'on peut en espérer.(339).

Finalement ; quelle confiance peut-on faire à la seule scintigraphie ? Peut-on prendre appui sur elle pour une décision thérapeutique ? les opinions en fait concordent et même si

DAVIES (130), obtient 95 % de diagnostics exacts sur 46 cas de porteurs de cancers colorectaux sans hépatomégalie, il hésite à se contenter de ce seul examen, tout comme CONN & Sh. SHERLOCK. "a liver scan is a laboratory tool and should not be the deciding factor for or against an operation". Certains vont même beaucoup plus loin, déniaient à la scintigraphie toute valeur de dépistage. (ROSENTHAL 405).

Personnellement, nous pensons également que la scintigraphie n'est pas d'un gros intérêt car elle ne nous paraît fiable que devant un envahissement massif : elle vient alors confirmer ce que la clinique nous laissait supposer. Notre expérience qui s'appuie sur de nombreux échecs de la scintigraphie, nous a donc amené à nous en abstenir.

— Le test d'absorption du radioiode intrarectal :

Il a été mis au point par RATZKOWSKI (393) et consiste en l'administration de 10 ml. d'eau distillée avec 50 μ C d'iode 131 dans l'ampoule rectale, puis en l'enregistrement des impulsions par un compteur situé au niveau du foie : on observe alors un "temps d'équilibration", correspondant au temps nécessaire à ce que l'iode entrant dans la veine porte ressorte par les veines sus-hépatiques. Ce temps d'équilibration varie beaucoup, selon la présence ou non de métastases hépatiques : chez le sujet normal il est en moyenne de 3 minutes et 36 secondes (maximum 9 minutes) et chez le porteur de métastases hépatiques, il est de 24 minutes en moyenne (14 minutes minimum). Cette différence de temps d'équilibration s'expliquerait par le temps plus grand qu'il faut à l'iode radioactif pour diffuser au sein du tissu tumoral, relativement avasculaire, avant d'atteindre un état d'équilibre. Ce test, indépendant de l'importance des métastases, n'a qu'une valeur diagnostique.

En fait, il a été peu utilisé ; HUYS rapporte un diagnostic exact dans 88 % des cas, avec 3 % de faux négatifs (métastases très périphériques) et 9 % de faux positifs. (233).

— La Thermographie :

Elle a été utilisée par MANSFIELD (305) à la recherche de "points chauds" métastatiques : sur 68 cas il obtient un diagnostic exact dans 71 % des cas mais 85 % de résultats positifs pour les porteurs de métastases. Nous n'avons pas retrouvé d'autres publications concernant cette technique.

— La Radiographie :

Hormis la radiographie pulmonaire et la radiographie de l'abdomen sans préparation, qui sont faites à titre systématique, les indications d'artériographie, d'hépatographie, de portographie, ou de cavographie, répondent à des critères bien précis comme nous le verrons, et sont relativement rares dans le cadre du dépistage des métastases hépatiques.

1) La radiographie pulmonaire :

Outre des renseignements d'ordre général sur l'état cardio-respiratoire, elle peut montrer des métastases pulmonaires associées et/ou une surélévation de la coupole diaphragmatique droite, qu'accompagne parfois un épanchement pleural réactionnel.

2) La radiographie de l'abdomen sans préparation : elle se doit d'être de bonne qualité car elle peut montrer parfois des images de calcifications métastatiques. Ces métastases hépatiques calcifiées ou psammocarcinomes ont été décrites par BIGNAMI en 1927 : elles seraient moins rarement signalées si le cliché était fait de façon soignée : MIELE en retrouve 6 fois

TEMPS ARTERIEL	FREQUENCE EN POURCENTAGE
→ ARTERE HEPATIQUE — calibre augmenté — calibre normal	60 40
→ ARTERES INTRA-HEPATIQUES — encorbellement — étirement	84 74
→ ARTERIOLES — touffes — flammèches	30 15
TEMPS PARENCHYMATEUX	
— Taches — Opacités en nappes — Hétérogénéité — Lacunes	50 30 67 60
TEMPS VEINEUX DE RETOUR	
— Refoulement — Amputation	21 7

TABEAU 3 : Séméiologie artériographique des métastases (D'après LAMARQUE : 97).

sur 23 radiographies post-mortem de foies métastatiques. Les images sont de deux types (PRAS 381) :

- . soit une image d'ensablement hépatique, cas le plus fréquent, semis de fines granulations d'aspect miliaire, à la limite de la visibilité, disséminées dans toute ou partie de l'aire hépatique.

- . soit plus rarement une image nodulaire, arrondie ou ovalaire, reproduisant plus ou moins fidèlement les contours des métastases hépatiques.

Ces calcifications siègent surtout au sein des zones nécrotiques ou au voisinage des cellules en voie de lyse ; la pathologie en est obscure. Elles sont plus volontiers retrouvées dans les cancers coliques, sigmoïdiens en particulier, adénocarcinomes mucigènes surtout, qui s'accompagnent parfois de ganglions envahis également calcifiés (SILVAN DELGADO 427).

Bien entendu, avant de parler de psammocarcinome, il faut éliminer les autres étiologies possibles : les kystes hydatiques, l'échinococcose alvéolaire, la miliaire tuberculeuse hépatique, la brucellose, les lithiases biliaires intra-hépatiques ou intra-parenchymateuses ou intra-canaliculaires, le cancer primitif enfin. Par ailleurs l'A.S.P. permet d'éliminer, comme nous l'avons vu, les nombreux artéfacts possibles nuisant au diagnostic scintigraphique.

3) L'artériographie :

Elle est devenue une technique de réalisation courante avec l'introduction du cathétérisme rétrograde par ponction fémorale (SELDINGER 421) et l'utilisation des sondes radioscopiques d'ODMAN qui permettent le cathétérisme sélectif du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure. De plus, l'utilisation de drogues vaso-actives (200) permet d'affiner le diagnostic.

Les contre-indications sont peu nombreuses, car les complications sont rares (0,6 %) : l'athérome avancé, les troubles de la crase sanguine, ou un état général déficient.

Avant de rechercher et d'analyser d'éventuelles images anormales, on étudiera soigneusement la vascularisation artérielle du foie, ses variations, son calibre.

On peut en effet observer non pas tant un déplacement du tronc coeliaque — qui se voit dans les formes très avancées — qu'une augmentation du calibre de l'artère hépatique, que l'on retrouve dans 60 % des cas (CARON 97), de l'artère diaphragmatique inférieure droite parfois.

Les métastases hépatiques ne donnant pas d'images univoques, il faudra rechercher à chaque stade du déroulement de l'artériographie des images directes ou indirectes dont la somme permettra de porter le diagnostic : cf. tableau 3.

a) Au temps artériel intra-hépatique les branches de division peuvent avoir un trajet modifié — déviation, encerclement, étirement — mais ces anomalies sont désordonnées, fonction de la multiplicité des masses tumorales. Les artères peuvent présenter un aspect d'effilement régulier ou avec une encoche au voisinage de la tumeur, un aspect en manchon, voire même une amputation complète au contact de la tumeur, signe très évocateur de malignité.

Les artéioles sont très anormales et c'est sur leur seule lecture que repose le plus souvent le diagnostic : elles sont irrégulières, anarchiques, avec un aspect moniliforme, sténosé par endroits, dilaté en d'autres, de façon brutale et inexplicée, amputées. Les différents vaisseaux artériolaires sont anastomosés entre eux par des néo-vaisseaux hypertrophiés, multiples et irréguliers. Les artéioles se terminent souvent par des aspects caractéristiques, formant des aigrettes, des flammèches, des lacs anarchiques, des touffes, des "boules de gui", l'aspect le plus caractéristique étant celui du "lâcher de cocardes" (192); BOISJEN (in 269) a décrit un aspect de dédoublement artériolaire qui témoigne de petites localisations sous-capsulaires. Toutes ces images peuvent anormalement persister au temps parenchymateux.

b) Au temps parenchymateux c'est l'aspect hétérogène du foie qui est le plus caractéristique : ceci est lié à la juxtaposition, en proportion variable, de zones normales opaques ou

claires. Les zones opaques ont des limites souvent imprécises dans les métastases d'origine digestive. Les zones claires correspondent à une amputation artérielle si elle apparaît au début de la parenchymographie, à une amputation veineuse si elle apparaît en fin de parenchymographie, à une nécrose si elle apparaît aux deux temps.

c) Le retour veineux est habituellement précoce sous forme de veinules sus-hépatiques anarchiques et ne donne pas de grosses veines sus-hépatiques. Dans certains cas plus rares l'injection veineuse se fait de façon explosive par effraction, soit dans le système sus-hépatique, soit dans le système porte. (HEPP 210).

d) Au temps portal de retour, les images d'interruption et d'encorbellement sont assez rarement vues. L'estompage des opacités anormales du temps parenchymateux hépatique réalise parfois une image en négatif de ces opacités anormales, traduisant la thrombose portale habituelle au sein des métastases. (LAMARQUE 269).

Nous verrons ultérieurement le complément d'informations apporté par l'hépatographie aux lipides iodés qui fait souvent suite à l'artériographie.

Ainsi, selon la combinaison variable des signes directs – vaisseaux atypiques néoformés, imprégnation de la tumeur en phase parenchymateuse – et des signes indirects – étirement, déplacement, irrégularité des contours ou ruptures vasculaires, défaut d'imprégnation hépatique à la phase artérielle ou veineuse – on obtient donc différents types d'images tumorales :

– Les formes hypervascularisées, de diagnostic habituellement facile, réalisant les images nodulaires, isolées ou multiples, et parfois une image d'hématome intra-hépatique, masse avasculaire au sein d'un parenchyme hypervascularisé inhomogène.

En fait, ces images sont le plus souvent rencontrées dans le cas de métastases de tumeurs carcinoïdes, de nésidioblastomes, d'hypernéphromes et plus rarement de cancers digestifs, sauf pour HONJO (219) qui fait de l'hypervascularisation une caractéristique des tumeurs drainées par voie portale.

– Les formes faiblement hypervascularisées, et surtout

– les formes hypovascularisées au réseau artériolaire pauvre et se traduisant par une lacune à la parenchymographie sont de diagnostic souvent difficile et l'on doit accorder alors une grande valeur aux signes indirects. Pour la majorité des auteurs, ces formes peu vascularisées sont l'apanage des cancers digestifs.

	HONJO (219) : 22 cas	CARON (97) : 26 cas
Hypervascularisation	12 cas	7 cas
Hypovascularisation	7 cas	14 cas
Mixte	3 cas	5 cas.

Au sein de ces formes peu vascularisées on distingue la forme infiltrante qui peut se traduire par l'absence de toute modification du réseau artériel ou bien par une compression et un étouffement de la circulation artérielle. (BENNET 48). Elles sont assez rarement rencontrées dans les métastases d'origine colorectale, mais pour AURIOL et CESARI elles seraient assez fréquentes, surtout en cas de localisation métastatique intraparenchymateuse profonde, de diagnostic difficile.

En effet comme nous venons de le voir, le diagnostic n'est pas toujours facile et sera responsable d'un certain nombre de résultats faussement positifs ou faussement négatifs.

Les faux-positifs ne sont pas très fréquents ; ils sont essentiellement le fait des

cirrhoses à cause de l'existence de shunts artério-veineux au niveau des nodules de régénération ; ils sont parfois aussi le fait d'une tumeur primitive du foie, de diagnostic souvent difficile.

Les faux-négatifs sont beaucoup plus souvent rencontrés et pour de nombreuses raisons : du fait de l'épaisseur du parenchyme, du fait de la topographie des métastases : périphériques, sous-glissonniennes, ou bien au niveau du lobe gauche souvent mal visualisé, et enfin du fait de leur petite taille, inférieure à 10-15 millimètres, et donc ne déformant pas ou peu le réseau vasculaire.

Le diagnostic s'appuiera donc sur les anomalies artérielles, leur déviation arciforme, surtout à concavité supérieure ou à concavité opposée décrivant un cercle péri-tumoral, et sur les anarchies vasculaires aux temps artériel et artériolaire.

Une fois considérés tous ces éléments, le diagnostic différentiel sera plutôt facile devant une hydatidose kystique, un abcès, une tumeur rénale ou rétro-péritonéale, mais parfois difficile devant une cirrhose nodulaire, un hépatome, un hémangiome, un Budd-Chiari de type pseudo-tumoral, une échinococcose alvéolaire.

Les résultats de l'artériographie reflètent les difficultés que nous venons d'énoncer. En effet si la valeur de l'artériographie est excellente dans les cas d'hypervascularisation elle n'est pas supérieure à la scintigraphie dans les cas de tumeurs peu vascularisées. (BOISJEN in 59) - ALMERSJO 17) obtient une sensibilité de 81 % sur 114 cas de métastases hépatiques, mais sur 196 cas de dépistage tout-venant, il observe 26 % de faux-négatifs et 16 % de faux-positifs. Quant à FUJISE (185), sur 62 cas de métastases, l'artériographie est positive dans 74,1 % des cas, chiffres que BUBLITZ (80) confirme pour les tumeurs peu vascularisées, l'exactitude approchant 90 % dans les tumeurs hypervascularisées.

Finalement, il s'agit quand même d'une méthode assez fidèle et fine, qui donne souvent un diagnostic étiologique, qui fournit une localisation précise et une cartographie artérielle et veineuse utile pour la chirurgie et pour la chimiothérapie intra-artérielle.

4) La splénoportographie :

Mise au point par ABEATICI, CAMPI & LEGER en 1951, elle a d'abord été considérée comme un des grands examens d'exploration hépatique, puis a été reléguée au deuxième plan avec le développement des techniques artériographiques : elle conserve cependant une place bien réelle dans le bilan de l'axe spléno-portal et de certaines métastases.

C'est l'examen le moins anodin de tous ceux que nous avons envisagés jusque là, car les complications ne sont pas rares, dûes, soit aux produits de contraste, soit surtout à la technique avec risque de rupture de rate : 0,7 à 0,9 % de décès selon les séries. Il sera donc contre-indiqué aux porteurs de rates pathologiques, en cas de suspicion de kystes ou d'abcès intra-spléniques, en cas de trouble important de la crase sanguine et en cas de déficience de l'état général.

Le temps du retour veineux portal en fin d'artériographie est souvent fugace et surtout trop pâle pour tirer tous les renseignements que, par une meilleure imprégnation, la splénoportographie apportera.

On étudie d'abord l'axe spléno-portal et tout particulièrement l'angle de la bifurcation portale ainsi que l'hémodynamique du produit de contraste qui montrera parfois l'existence de voies de dérivation du fait d'une hypertension portale, (MARCHAL 307) une compression ou une thrombose du tronc porte.

Les images seront d'abord des images d'encorbellement et d'amputation périphérique sur le temps vasculaire, puis, sur les temps hépatographiques, des images de lacunes, zones claires à

limites nettes ou estompées, contrastant plus ou moins avec l'opacification diffuse du parenchyme. Ces images sont souvent plus précoces que celles de l'artériographie car les veines, plus souples que les artères, sont comprimées ou amputées avant celles-ci.

Quant aux résultats de la splénoportographie, ils semblent supérieurs à ceux de la scintigraphie, surtout dans les formes à nodules multiples de petit diamètre et supérieurs à ceux de l'artériographie pour la mise en évidence des métastases hypovascularisées. Néanmoins en cas de petites métastases, le diagnostic d'avec la cirrhose peut être difficile. Par ailleurs le lobe gauche est assez souvent mal visualisé. (BONNEVIE 59) Il n'existe pas de statistiques importantes permettant de juger la valeur réelle de cet examen.

5) L'ombilicoportographie :

Cette technique d'abord direct de la circulation porte intra-hépatique remonte à 1959 (GONZALEZ) et consiste en l'injection d'un produit de contraste dans la veine porte par l'intermédiaire d'un cathéter remonté par la veine ombilicale reperméabilisée. Elle a l'avantage de pouvoir visualiser le système porte chez un malade splénectomisé ou présentant une contre-indication splénique. Elle donne de belles images de tout l'arbre portal intra-hépatique jusqu'à ses plus fines ramifications : les images sont comparables à celles obtenues par splénoportographie, mais de meilleure qualité, permettant de distinguer des lacunes d'un centimètre. L'image du lobe gauche est cependant moins précise que celle du lobe droit en raison de sa moindre épaisseur et des superpositions radiologiques. L'interprétation sera également délicate à l'union des deux lobes, zone qui paraît correspondre à l'incisure du ligament falciforme.

Enfin, cette ombilicoportographie n'est pas toujours possible, que la veine ombilicale ait été sectionnée lors d'une laparotomie antérieure, ou que la reperméabilisation ait été un échec (10 à 20 % des cas selon les statistiques). Quant aux complications induites par cette méthode, elles sont rares et jamais graves : infections locales, hémorragie ombilicale au retrait du cathéter, thrombose limitée. (BURLUI 83).

6) L'hépatographie aux liposolubles :

C'est la dernière des méthodes d'opacification du foie, appliquée pour la première fois chez l'homme en 1966 par IDEZUKI (236) et qui consista en l'injection de lipiodol ultra-fluide par voie splénique. Le but recherché est une opacification durable du foie, de bonne tonalité, pour en permettre une étude radioanatomique fine avec coupes tomographiques. Le Thorotrast, autrefois utilisé avec de bons résultats diagnostiques, a dû être abandonné par le risque cancérogène qu'il entraînait.

Le lipiodol ultra-fluide est donc actuellement utilisé par tous, mais selon des modalités différentes : par voie intrasplénique (GUNTZ 204) (LEGER 275), au décours d'une artériographie sélective (LAMARQUE 270) (PINET in 245), voire même en intra-veineux (PINET, in thèse MAGIS 299). Nous envisagerons d'abord les données apportées par l'hépatographie avant de comparer les inconvénients et avantages des différents types d'utilisation.

Une hépatographie s'analyse en fonction de certains plans de référence codifiés par LAMARQUE : cinq plans frontaux et quatre plans sagittaux. On recherche ensuite les variations morphologiques : foie horizontal, vertical ou en équerre, ainsi que l'existence d'images claires normales : images vasculaires intrinsèques (pédicules intrahépatiques), extrinsèques (veine cave inférieure), ou bien clartés gazeuses de l'angle colique droit, de l'estomac.

Les métastases hépatiques se présentent sous la forme de zones arrondies ou polycycliques non opacifiées, réalisant des images claires lacunaires. Le bord des lacunes est légèrement flou : il n'est pas limité par un anneau épais comme c'était le cas pour les hépatographies au

Thorotrast. La clarté est toujours homogène, son intensité dépend de l'épaisseur de la tumeur, la différence de contraste par rapport au parenchyme sain étant néanmoins marquée. Parfois les métastases sont groupées pour réaliser alors un bloc polycyclique de grande taille. Les métastases périphériques peuvent donner des images claires hémi-annulaires.

Le gros intérêt des plans de référence est de permettre un diagnostic topographique extrêmement précis ; par ailleurs la définition de l'hépatographie permet de distinguer des lacunes de 5 à 10 mm. de diamètre seulement, même au niveau du lobe gauche très souvent mal visualisé par les autres techniques d'opacification vasculaire ou la scintigraphie (TAVERNIER 456).

Les contre-indications sont celles où il y a un risque de passage de l'émulsion vers la grande circulation, c'est-à-dire en cas de tumeurs hypervasculaires du foie avec anastomoses artério-veineuses et les cirrhoses évoluées avec shunts artério-veineux et dérivations porto-caves.

La valeur de l'hépatographie est de l'ordre de 90 % pour tous les auteurs (204 - 236 - 270 - 275 - 299 - 245 - 456), les faux-négatifs étant le fait des petites métastases superficielles. Il n'a pas été noté de faux-positifs.

Cet examen possède néanmoins un grave inconvénient, qui est difficilement prévisible, l'intolérance au lipiodol ultra-fluide, indépendante de l'état général du sujet. Elle se retrouve dans les deux tiers des cas, de façon plus ou moins désagréable mais jamais dramatique : élévation thermique, souvent marquée, précoce, avec ou sans frissons, nausées assez prolongées, asthénie importante, et parfois hypotension, chute jamais supérieure à 20 mm. de mercure.

La splénoportographie aux liposolubles a surtout l'inconvénient de comporter un risque splénique, et elle visualise souvent mal le lobe gauche. L'ombilicoportographie aux liposolubles montre habituellement bien le lobe gauche, mais il y a près de 20 % d'échecs imputables à la technique. L'hépatographie par voie intra-veineuse a l'avantage d'être moins contraignante sur le plan technique, d'être le recours ultime en cas d'échec de l'artériographie, en particulier chez le sujet âgé, mais elle a le gros inconvénient de donner plus que toute autre voie d'administration des intolérances très pénibles.

C'est pourquoi la préférence va actuellement, dans la mesure du possible, à l'hépatographie aux liposolubles au décours d'une artériographie sélective habituelle.

LAMARQUE (268) affine encore l'analyse en réalisant des calques des différentes coupes angio-tomographiques, ne reproduisant que les segments artériels bien définis, ce qui lui permet, par lecture d'ensemble, de faire un repérage spatial au sein duquel les métastases seront cernées de façon encore plus précise, repérage du plus haut intérêt en particulier pour le lobe gauche dont l'analyse habituelle est gênée par les superpositions vasculaires.

7) La Cavographie :

Ce n'est évidemment pas un examen de dépistage des métastases hépatiques, mais il peut être demandé une fois le diagnostic de métastase affirmé par un des examens sus-jacents dans le cadre d'un bilan d'extension. Elle peut montrer plusieurs anomalies (HERNANDEZ 212) :

- une déformation de la veine cave inférieure, cas fréquent (15-40 %), avec déviation et/ou compression entraînant une stase en amont et des dérivations cavo-caves pré-rachidiennes.

- on observe parfois des aspects lacunaires.

- une déformation des veines sus-hépatiques également fréquente, sous forme de déviation à concavité anormale, de compression avec laminage, puis de sténose plus ou moins complète avec image d'amputation. La prolifération de nodules entre deux branches de division les écarte et leur donne l'aspect de pinces de homard.

— l'exclusion fonctionnelle des veines sus-hépatiques est fréquente, encore que la veine gauche ne puisse être opacifiée dans 25 % des cas normaux. Le caractère parcellaire de l'exclusion fonctionnelle paraît à HERNANDEZ un excellent élément de diagnostic différentiel d'avec les cirrhoses où elle est généralisée à toutes les veines sus-hépatiques.

— les dérivations de suppléance sont retrouvées dans un quart des cas avec dérivations pratiquement parenchymateuses ou hypertrophie de veinules accessoires.

Sur 15 cavographies pour bilan préopératoire de métastases hépatiques, HERNANDEZ ne signale qu'un échec, faux-négatif dû à des métastases exclusivement périphériques, alors que dans 30 % des cas cet examen bilatéralise le diagnostic de métastases qui jusque là étaient considérées comme étant unilatérales. Elle peut donc amener à modifier l'indication thérapeutique, ce en quoi elle est importante.

8) L'angiographie avec angioscintigraphie :

Elle consiste en l'injection de radiocolloïdes au décours d'une artériographie hépatique classique et en l'enregistrement angioscintigraphique, puis scintigraphique classique (ROBILLARD 400). Elle serait surtout intéressante pour l'évaluation des petites lésions hépatiques hypovascularisées alors que les lésions hypervasculaires ou avasculaires de taille importante seraient mieux mises en évidence par l'angiographie classique (WAXMAN 474). De toute façon l'association de ces trois techniques est supérieure à toute modalité unique.

9) La tomométrie abdominale (ou Body-Scanner) :

C'est la dernière en date des méthodes d'investigation, celle qui a le vent en poupe car tous les bénéfices n'en ont certainement pas été tirés.

Il s'agit du traitement sur ordinateur de données portant sur les variations de densité des tissus que traverse un fin faisceau de rayons X selon de multiples incidences. A partir de ces données l'ordinateur reconstruit toute la série de plans réalisés sous forme de coupes horizontales sur lesquelles apparaissent nettement les organes avec tous leurs éléments normaux ou pathologiques.

Les images de métastases sont en fait peu différentes de celles des tumeurs primitives car leurs courbes d'absorption sont à peu près superposables. LAMARQUE (271) a montré que les tumeurs les plus hypovascularisées sont les plus apparentes alors que les tumeurs hypervasculaires se différencient moins bien. Le degré de définition est inférieur à 1 cm. La tomométrie est un examen rapide, indolore, sans danger puisque l'irradiation est minime, et apparemment fiable. Il manque encore de statistiques portant sur la tomométrie hépatique mais les premiers résultats sont encourageants. (ALFIDI 12).

Comme nous venons de le voir, chaque méthode d'investigation présente avantages et inconvénients, mais on peut d'emblée séparer les méthodes "invasives" des "non-invasives". Il faut en effet reconnaître qu'une artériographie ou une splénoportographie seront d'indication beaucoup moins large que la scintigraphie par exemple. Les différents auteurs prônent habituellement l'association de deux ou trois examens pour cerner de plus près le diagnostic.

L'association échotomographie-scintigraphie est prônée par PRITCHARD (382), MELKI (323), PIETRI (366) et KREEL (264) qui de plus conseille une angiographie une fois le diagnostic posé. Ils s'en tiennent donc à des méthodes non traumatisantes mais dont la fiabilité est discutable.

C'est pourquoi l'association de la scintigraphie et de la laparoscopie est défendue par BRUHIÈRE (76), SAUER (416) et PECTOR (358), ROUHIER (406) préférant quant à lui l'asso-

ciation de l'échotomographie et de la laparoscopie. ETIENNE (155) y adjoint l'angiographie au moindre doute.

KIM (257) se contente de la scintigraphie quitte à compléter par une angiographie en cas de doute, tandis que WAXMAN (474) est partisan de faire d'emblée une angiographie avec angioscintigraphie et scintigraphie.

Une fois le diagnostic établi par une première batterie d'examens, certains auteurs demandent donc une artériographie, et l'hépatographie au lipiodol ultra-fluide tend à y être adjointe. Mais ISMAN quant à lui préfère la splénoportographie avec complément aux liposolubles, les métastases d'origine colorectale étant le plus souvent hypovascularisées.

Toutes ces méthodes risquent de devenir plus ou moins caduques avec l'apparition généralisée de la tomométrie, et les protocoles diagnostiques seront certainement simplifiés.

Finalement au terme de cette analyse nous observons personnellement une attitude très restrictive quant à l'utilisation de ces différents moyens d'investigation.

Comme nous le verrons dans le chapitre traitant de la conduite à tenir, nous ne sommes guère partisans d'un double geste, à la fois colique et hépatique dans le même temps opératoire hormis pour de rares cas. De ce fait, il ne nous semble pas souhaitable de soumettre des malades à l'état général déjà atteint à un lourd bilan diagnostique.

En cas de forte suspicion clinique ou biologique d'envahissement métastatique nous demandons une laparoscopie qui pourra éventuellement faire changer l'indication thérapeutique pour le cancer primitif.

Sinon nous nous contentons du seul diagnostic peropératoire des métastases hépatiques, quitte à pratiquer secondairement un bilan d'extension artériographique, portographique et/ou cavo-graphique s'il nous a paru raisonnable en peropératoire d'envisager un geste thérapeutique sur les métastases. Il n'est pas impossible que nous révisions cette attitude quand nous pourrons bénéficier de la tomométrie.

4. Le diagnostic peropératoire.

Celui-ci nous semble essentiel car bien supérieur à tous les autres moyens d'investigations préopératoires. En effet la laparotomie révèle à elle seule près des trois quarts des métastases hépatiques synchrones, le reste étant l'apanage du bilan préopératoire. Certains ont incriminé le manque de rigueur des investigations préopératoires, ce qui n'est pas impossible, mais nous avons vu aussi qu'il nous paraît dommage d'imposer au malade toute une série d'examens plus ou moins "invasifs" alors que son néoplasme primitif conduit de toute façon à l'intervention qui permettra un diagnostic souvent très précis.

La laparotomie va donc permettre une exploration du foie ; encore faut-il se mettre dans de bonnes conditions. LAMBRET (272) dès 1943 insistait sur le fait que la médiane sous-ombilicale devait être prolongée en sus-ombilicale pour permettre une bonne palpation.

L'inspection ne pourra être que partielle, et montrer les lésions telles qu'elles ont été décrites lors de la laparoscopie. Elle permet par ailleurs de montrer d'éventuelles adénopathies du pédicule hépatique.

En fait, c'est sur la palpation que repose avant tout le diagnostic peropératoire des métastases hépatiques. Cette palpation se devra d'être stricte : l'examen du lobe gauche pourra

être pratiqué d'une seule main, qui le palpera entre le pouce et les autres doigts. Pour le lobe droit le palper bimanuel est nécessaire dans la profondeur de l'hypocondre, où le foie a son maximum d'épaisseur. Pour le dôme et la région postérieure du foie droit il faut s'aider d'une désinsertion partielle des attaches hépatiques. Enfin l'exploration n'omettra ni le lobe de SPIEGEL ni le pédicule glissonnien (ganglions).

Les métastases se traduisent essentiellement par des indurations nodulaires plus ou moins saillantes à la surface du foie : il sera donc facile de les sentir. Par contre, leur perception est plus difficile quand elles sont intraparenchymateuses et ce n'est qu'une palpation soigneuse et patiente qui parviendra à les découvrir. CHAMPEAU (106) estime qu'une exploration bien faite ne pêche que "par excès", percevant ainsi les petits kystes biliaires, les épaissements fibreux, les angiomes squirrheux ... et les métastases.

Effectivement, le diagnostic de ces nodules indurés n'est pas toujours aisé : Il nous est arrivé par trois fois de porter abusivement le diagnostic de métastases hépatiques pour des lésions de ce type ; aussi est-il parfois nécessaire, et pour certains indispensable, de pratiquer un examen histologique extemporané, ce que GREY-TURNER & LANTHIER prônaient dès 1938 (in 422). Cet examen histologique se fera différemment selon la topographie des métastases : la biopsie sera large, "chirurgicale" pour les lésions d'accès facile, transpariétohépatique à l'aiguille de MENGhini dirigée pour les lésions profondes et postérieures du foie droit. En cas de doute, ou pour certains (ETIENNE 155) de façon systématique, on pourra procéder à de multiples ponctions à l'aiguille fine. En fait cet examen du foie n'est pas toujours aussi aisé, quand on ne peut sans prendre de risques agrandir l'incision assez largement pour une bonne palpation ou lorsque une métastase profonde ou très postérieure se prête mal au prélèvement anatomopathologique.

Les résultats de cette palpation montrent un pourcentage de faux-négatifs qui varie selon les auteurs de 16 % (GOLIGHER in 479), à 5 % pour HOGG (216), hormis pour LAMBRET & CHAMPEAU qui n'ont pas laissé échapper de métastases dans leur statistique. MAYO (321) présente, (mais en 1942) 12 % de faux-négatifs malgré l'apport de la ponction qui sur 12 lésions douteuses n'en avait objectivé que la moitié de réellement malignes. En fait, la majorité des faux-négatifs est imputable à la situation profonde exclusive de 10 % des métastases (OZARDA 353) mais aussi à la présence de micro-métastases dont la détection est impossible, puisque seule la dissection nécropsique a pu les mettre en évidence. Ceci dit, l'exploration chirurgicale du foie est supérieure à tous les moyens diagnostics "non invasifs".

Une fois le diagnostic de métastases posé en peropératoire on sera parfois amené à rechercher plus de renseignements sur les pédicules vasculo-biliaires. On pourra ainsi réaliser non pas tant une biligraphie qu'une portographie — en introduisant un cathéter par la veine mésentérique inférieure à la façon de BOURGEON (63) — ou une artériographie hépatique en utilisant l'artère gastro-duodénale (confer : le chapitre sur la chimiothérapie intra-artérielle). Ces cathéters pourront être éventuellement utilisés à des fins thérapeutiques.

Essai de classification des métastases hépatiques :

Devant la diversité des séries publiées, dont les résultats étaient ininterprétables de l'une à l'autre, certains auteurs ont cherché à classer les métastases, selon leur stade évolutif le plus souvent. Ainsi STEHLIN (438) les classe de façon très simple en stade I : envahissement hépatique inférieur à 25 %, stade II : de 25 à 75 % et stade III : envahissement supérieur à 75 %. PACK (355) quant à lui distingue : le stade I avec envahissement inférieur à 10 %, stade II de 10 à 30 %, stade III de 30 à 50 % et stade IV envahissement supérieur à 50 %.

TABLEAU 4 : Survie spontanée des différentes statistiques retrouvées dans la littérature.

AUTEURS	Ref.	Année	Nombre de cas	Survie moyenne en mois	Survie médiane en mois	Pourcentage de survies			Survies Maximum Observées
						à 1 an	à 2 ans	à 5 ans	
DALAND	in 88	1936	100	17,2	14				46 mois max.
MODLIN	in 386		17	11,2	8		18		
RANSOM	388	1952	43	10	7,5	35	5		
SWINTON	450		41	8,5		32	17		
STEARNS	531	1954	22 résection : 18 28 by-pass : 8,4		11 8				
PESTANA	362	1964	353	9					3 cas > 5 ans
SULLIVAN	447	1965	39	4,2					
GLENN	198	1966	184	9,4					
GALANTE	186	1967	74				11,5 à 3 ans	5	
JAFFE	243	1968	177	5,5		20 à 10 m			
BENGMARK	44	1969	38	5,7					1 cas > 18 m.
FLANAGAN	170		26	5,5	4		4		1 cas > 3 ans
PETTAVEL	363	1969	61	7,2					
CADY	88	1970	269				33	14	
ABRAMS	2	1971	58	6		24	10	1	
WATKINS	in 386	1970		4,5					
NIELSEN	342	1971	103 colons	12,3			2		1 cas > 3 ans
RAVUSSIN	394	1971	18	4,5		16			39 m.
NIELSEN	343	1973	49 rectums			61	33 à 18 m.	6	
BADEN	37	1975	105	10					
HUGUIER	232	1975		7,8					
WOOD	483	1975	113	5,6 m.	mais 77 % des cas : stade IV				
WILSON	480	1976	60		18	65	37		52 m. max.
FRANCILLON		1977	31	11,2	10	40	6,5		

D'autres auteurs ont relié l'évolution anatomique à son retentissement clinique et biologique : ainsi SULLIVAN (448) distingue : stade I : fonction hépatique supérieure à 80 % de la normale, pas de symptômes, pas d'hépatomégalie, biologie normale.

Stade II : fonction hépatique estimée de 50 à 80 % de la normale, symptômes discrets, biologie perturbée.

Stade III : fonction hépatique estimée de 20 à 50 % de la normale, symptômes et biologie perturbés.

La classification proposée par PETTAVEL (364) se veut encore plus précise et semble être actuellement la classification de référence, du moins dans les publications européennes :

Stade I : métastases : unique ou rares, petites, fonctions biologiques normales pas d'hépatomégalie.

Stade II : métastases multiples, mais inférieures à 2 cm. de diamètre ;
fonctions biologiques normales
foie normal ou légèrement augmenté de volume

Stade III : métastases nombreuses, petites ou moyennes
fonctions biologiques perturbées
ou hépatomégalie nette

Stade IV : métastases nombreuses et volumineuses
fonctions biologiques perturbées
et hépatomégalie, ainsi que signes généraux

Personnellement cette classification nous paraît satisfaisante et l'analyse des survies de nos cas de métastases montre bien une dégradation des durées de survie d'autant plus importante que leur stade est plus avancé.

5. Evolution spontanée des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.

Nous entendons par là l'évolution des métastases elles-mêmes une fois le cancer colo-rectal traité, de façon radicale le plus souvent.

L'évolution clinique :

Il nous faut tout d'abord évoquer l'éventualité de la régression spontanée, exceptionnelle il est vrai, mais qui a été signalée. RANKING (387) en effet rapporte le cas d'un malade porteur d'un cancer rectal avec quatre métastases hépatiques droites histologiquement prouvées, auquel il fit une amputation abdominopérinéale ; dix ans plus tard, réintervenant pour un nouveau cancer digestif, du colon descendant cette fois-ci, il constata la disparition complète des nodules précédemment observés.

Habituellement en fait, les métastases ont tendance à augmenter de volume, le tissu néoplasique prenant progressivement la place du parenchyme hépatique sain qui, comprimé d'abord puis détruit, va supprimer la fonction hépatique au point d'entraîner la mort : en effet l'évolution habituelle se fait vers l'insuffisance hépatique avec une hépatomégalie progressivement croissante, parfois monstrueuse, atteignant la fosse iliaque droite, dépassant l'ombilic, une ascite et un ictère, le malade mourant de coma hépatique ou de cachexie.

On peut isoler quelques formes cliniques évolutives :

— la forme fébrile et douloureuse signant une extension rapide avec mise en tension de la capsule de glisson, très douloureuse.

Pourcentage de
malades en vie

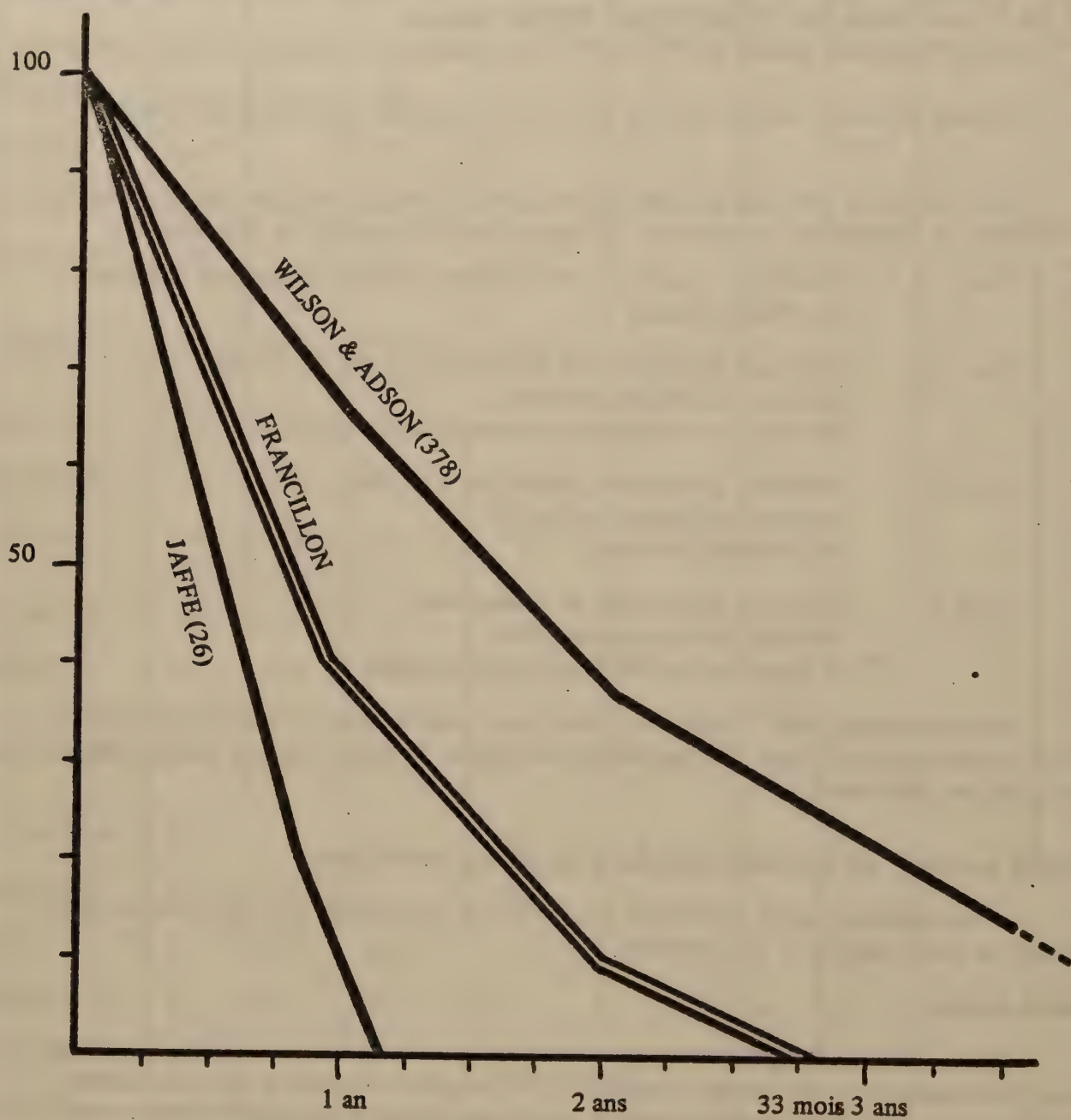


FIGURE 3 : Survies spontanées des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.

— la forme péritonéale, s'accompagnant de choc, de douleurs de l'hypocondre droit avec irradiations scapulaires et d'un péritonisme. La ponction-lavage du péritoine ramène du sang qui traduit la rupture d'un nodule métastatique. En l'absence de chirurgie le pronostic est dramatique (85 % de décès) tandis que la chirurgie (ligature de l'artère hépatique, tamponnage) ramène le taux de mortalité à 25 - 30 % (ARNESJÖ 31).

— la forme avec hypertension portale, par suite de la compression progressive des ramifications portales intrahépatiques ou après thrombose de la veine porte : les varices oesophagiennes seraient plus fréquentes qu'il n'est communément admis, en particulier en cas de grosse hépatomégalie. Ces varices pourront entraîner des hématoméses qui emporteront le malade. HYUN (235) a relevé 23 cas dans la littérature, mais il est bien évident que les varices oesophagiennes sont rarement recherchées dans les bilans de métastases. Dans ce cadre des métastases source d'hypertension portale, OKUDA (349) a décrit la forme fulminante avec nécrose hépatique terminale, probablement due à la réduction soudaine de la perfusion portale qui est devenue inadéquate du fait des thrombi néoplasiques : à l'autopsie en effet on observe un aspect tacheté de nécrose avec un pourtour hémorragique dans le parenchyme hépatique non encore envahi par le cancer ; on note parallèlement un envahissement des branches intra-hépatiques de la veine porte.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre, portant sur la physiopathologie, la croissance des métastases est extrêmement variable et, dans le cas précis des métastases d'origine colo-rectale, souvent assez lente. Ceci explique que l'évolution spontanée des métastases puisse être déconcertante : BABCOCK rapporte une observation de survie à 8 ans après une colectomie "palliative" du fait de la présence de nodules métastatiques ; GILCHRIST & DAVID font état de 8 survies spontanées supérieures à 5 ans. (in ROUX 408) Ces formes d'évolution lente sont d'ailleurs souvent bien supportées cliniquement, se traduisant seulement par une hépatomégalie qui grossit tout doucement, asymptomatique jusqu'au jour où le seuil de tolérance hépatique est dépassé, l'évolution étant alors rapide avec insuffisance hépatique terminale.

Inversement, certaines métastases d'origine colorectale peuvent avoir une évolution extrêmement rapide, ne laissant aucun répit au malade après le traitement du cancer primitif. PACK (354) cite le cas d'un malade opéré d'une hémicolectomie gauche dont le décès quatre mois plus tard était dû à des métastases hépatiques qui n'avaient pas été décelées lors de l'intervention.

L'étude de la survie spontanée globale de ces métastases hépatiques nous semble essentielle si l'on veut pouvoir juger sérieusement de l'efficacité réelle des différents traitements qui ont été proposés.

En effet, les Anglo-Saxons, dont les publications sont, de par leur nombre, prédominantes, font essentiellement référence à la statistique de JAFFE (243) qui porte sur 390 cas de métastases hépatiques dont 177 d'origine colo-rectale :

- la survie moyenne générale est de 75 jours, avec 6,6 % seulement de survies supérieures à un an, le maximum étant dans cette série de 2 ans et 11 mois.
- la survie moyenne des métastases d'origine colo-rectale est de 146 jours soit à peine 5 mois, avec 21 % de survies supérieures à 10 mois.

Ces chiffres apparaissent étonnamment bas, et ne nous paraissent guère refléter les survies habituelles des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux. A partir de chiffres aussi bas il nous paraît facile, et fallacieux, de décrire des résultats encourageants pour telle ou telle technique thérapeutique dès qu'ils dépassent de quelques mois seulement les survies spontanées citées par JAFFE. Inversement on est surpris du caractère exceptionnel des survies spontanées rapportées par WILSON & ADSON (480) qui observent 65 % de survies à 1 an, 37 % à 2 ans,

ENVAHISSEMENT		METASTASE UNIQUE	METASTASES UNILOBAIRES		METASTASES BILATERALES
STADES de SULLIVAN		I	II		III
AUTEURS	Ref.				
JAFFE	243	5,5 mois	3,1 mois		2,4 mois
WOOD	483	16,7 mois	10,6 mois		3,1 mois
NIELSEN MH/Kc rectal	343	32 mois	13 mois		11 mois
NIELSEN MH/Kc colique	342	18 mois	9 mois		5 mois
SULLIVAN	446		11,2 mois (1,6–21,8)		2,1 mois (0,3–3,9)
STADES DE PETTAVEL		I	II	III	IV
PETTAVEL	in 333	21,5 mois (15 – 52)	10,7 (7 – 15)	4,7 (2,9 – 7)	1,4 (0 – 2,9)
FRANCILLON		17,6 mois (3 – 28)	16,8 mois (1 – 33)	9,25 mois (3 – 15)	4,5 mois (1 – 15)

TABLEAU 5 : Survies spontanées selon l'atteinte hépatique.

20 % à 3 ans. Si l'on se réfère au tableau 4 et au graphique 3 on constate que les statistiques de JAFFE & WILSON correspondent aux valeurs extrêmes. La statistique de notre Maître le Professeur FRANCILLON se trouvant en position médiane, il nous semble logique de la prendre comme valeur de référence lorsque nous aborderons les survies des malades dont les métastases hépatiques auront été soumises à un traitement.

L'étude des survies telle qu'elle est rapportée sur le tableau 4 n'intéresse que les survies globales. Aussi certains auteurs ont-ils recherché l'évolution des survies en fonction de l'anatomie pathologique et du degré d'envahissement du foie, en essayant également de rechercher les critères de gravité.

HUGUIER (232) tout comme JAFFE (243) ont montré que la non-différenciation du cancer primitif est un facteur de gravité puisqu'un adénocarcinome bien différencié métastatique a une survie moyenne de 180 jours avec 30 % de survies à 1 an, tandis que les adénocarcinomes peu différenciés ont une survie moyenne de 90 jours avec 10 % seulement de survie à 1 an.

L'importance de l'envahissement hépatique représente également un caractère de gravité, mais le caractère diffus, micronodulaire, de l'envahissement est plus grave qu'une forme nodulaire unique, même massive. (MERCADIER in 309). Le tableau 5 montre la corrélation existant entre le stade de l'envahissement et la durée de la survie : on y voit nettement que plus le stade est avancé et plus la survie est courte.

FISCHERMAN (163), MANSFIELD (304) et JAFFE (243) ont retrouvé d'autres facteurs de mauvais pronostics s'appuyant :

- **sur la clinique** : l'ictère et l'ascite sont de très mauvais pronostic (33 jours en moyenne) ; ils correspondent d'ailleurs à la phase préterminale. La présence d'une hépatomégalie serait également un signe de gravité.

- **sur la biologie** : une élévation de la bilirubine ou de la B.S.P. sont de mauvais pronostic et ceci est encore plus net pour les phosphatases alcalines puisque lorsqu'elles sont très élevées la survie n'est que de 20 jours, contre 70 jours si elles sont modérément élevées et 140 jours si elles sont normales.

Hormis pour NIELSEN qui rapporte des suites plus sévères pour les cancers du colon par rapport aux cancers du rectum, tous les autres auteurs s'accordent à ne trouver aucune différence dans la survie selon la topographie du cancer primitif.

De même les différentes statistiques ont montré que la présence concomitante de métastases extra-hépatiques quelles qu'elles soient, ne conditionnait en rien le pronostic global, confirmant ainsi le rôle prépondérant des métastases hépatiques.

Pour clore ce paragraphe sur les survies nous concluerons donc en fixant la survie moyenne à 11 mois pour les métastases hépatiques synchrones. En effet, il apparaît que la statistique de JAFFE comporte tout autant de métastases précessives ou métachrones que de métastases synchrones et qu'il ne faut donc pas lui donner valeur de référence.



VII. THERAPEUTIQUE



AUTEURS	ANNEE	REF.	SURVIES en MOIS SELON l'ATTITUDE THERAPEUTIQUE VIS à VIS du CANCER PRIMITIF		
			ABSTENTION	DERIVATION (Colostomie/BY-PASS)	RADICALE PALLIATIVE
DALAND	1936		14	14	27
			(A partir du début des symptômes)		
MODLIN	1949	328	21,5	18,7	22,7
STEARNS	1954	437		8,4	18
BACON	1964	35	6,5	6,6	15
JAFFE	1968	243		4,5	6
Mc SHERRY	1969	297		8,9	12,4
ABRAMS	1971	2		2	7
NIELSEN	1971	342	Cancers coliques	5,3	13,7
NIELSEN	1973	343	Cancers rectaux	7	24

TABLEAU 1

Survie des malades porteurs de néoplasmes colorectaux avec métastases hépatiques en fonction du traitement pratique sur le cancer primitif.

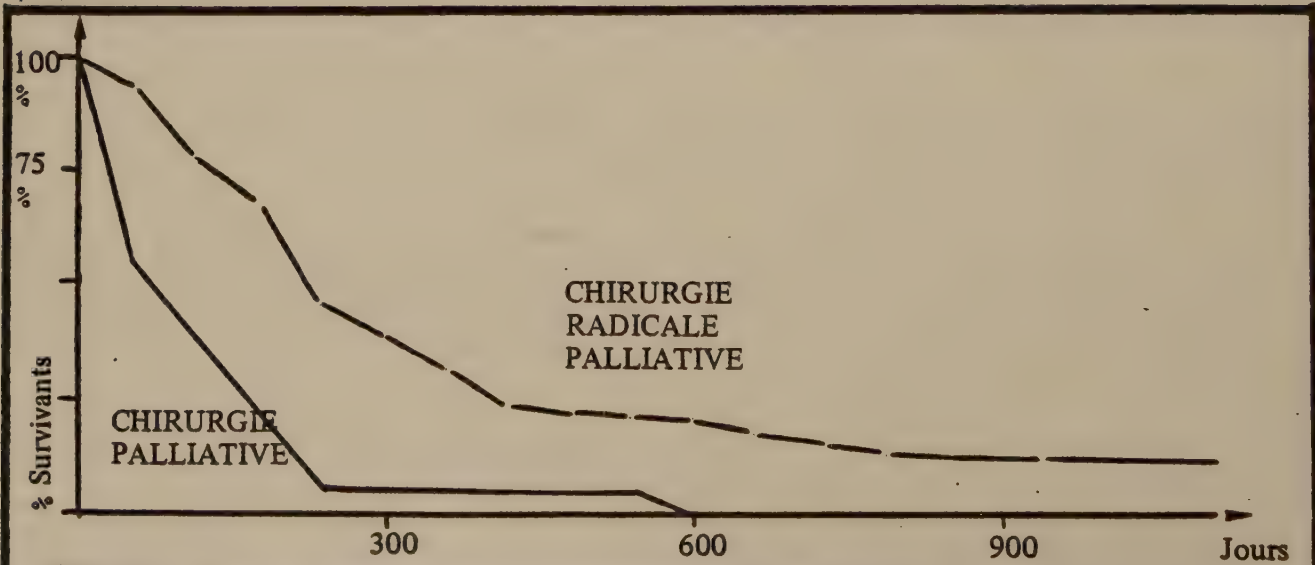


FIGURE 1 : Survie des malades porteurs de néoplasmes colorectaux avec métastases hépatiques en fonction du type de chirurgie pratiquée (D'après ABRAMS (2)).

1. L'ABSTENTION THERAPEUTIQUE VIS-A-VIS DES METASTASES.

Le dogme était, voici trente ans, que toute métastase reconnue, cliniquement ou lors de l'opération, contre-indiquait formellement une opération non seulement radicale mais aussi palliative. Puis certains ont estimé que toutes les fois que la chose est anatomiquement possible, il faut faire l'exérèse de la tumeur primitive : on parle donc de chirurgie radicale palliative, conduite que la plupart des chirurgiens suivent encore. (415).

La comparaison des survies (cf. tableau 1) selon que le geste a été l'abstention, la chirurgie palliative (colostomie, dérivation interne) ou la chirurgie radicale palliative (avec ou sans rétablissement de la continuité pour les cancers rectaux) n'est pas toujours très significative, l'intervalle de temps gagné étant souvent faible. A défaut de prolonger beaucoup la survie, l'intérêt de la chirurgie radicale palliative est d'en améliorer la qualité, en supprimant les risques inhérents à la tumeur laissée en place : douleurs, anémie, pertes protéiques, occlusions et en permettant souvent une amélioration objective de l'état général avec reprise de poids et pour certains reprise des activités antérieures (BACON : 35, 68 % des cas). Il est certain que cette chirurgie d'exérèse a un effet bénéfique sur l'état immunitaire par "réduction du volume tumoral", notion que MATHE estime capitale.

Il reste malgré tout encore des indications de chirurgie palliative voire même d'abstention chirurgicale quand l'état général est par trop déplorable ou l'évolution néoplasique intra-abdominale trop importante. La présence d'une ascite, à fortiori d'un ictère, n'engagent pas à pratiquer un geste d'autant que la mortalité est alors particulièrement lourde. NIELSEN récuse toute chirurgie radicale palliative si les métastases sont trop importantes ou trop nombreuses. (343)

Cancer	étendue des métastases	survie après chirurgie radicale palliative	survie après chirurgie palliative
Colique	Peu de métastases	18 mois	5 mois
	plusieurs métastases	9 mois	6 mois
	métastases multiples	5 mois	5 mois
Rectal	peu de métastases	32 mois	9 mois
	plusieurs métastases	13 mois	5 mois
	métastases multiples	11 mois	6 mois

Quant au problème de la conservation du sphincter anal en cas de cancer bas situé, il se pose encore. Pour des raisons psychologiques il avait paru initialement bon d'éviter la colostomie définitive en pratiquant soit une exérèse carcinologiquement incomplète sur le plan local avec un rétablissement de fortune, soit une opération conservatrice par la voie abdominotransanale. En fait, les résultats sont souvent médiocres du fait d'une récurrence locale rapide ou d'un contrôle bien imparfait de la continence anale. Notre série comporte ainsi deux cas d'opération de Babcock (Villard) chez des gens jeunes ; leur survie n'a été que de cinq mois et le bénéfice de cette intervention est discutable : nous l'avons abandonnée dans de telles conditions et préférons la colostomie définitive.



2. LE TRAITEMENT MEDICAL SYMPTOMATIQUE.

Il n'a pour but que de soulager les malades, de compenser leur asthénie.

On a pu ainsi proposer des extraits hépatiques sous forme injectable, des vitamines : B₁ B₆ B₁₂ et C, une protéinothérapie en l'absence de risque de coma hépatique.

Cette thérapeutique utilise en fait surtout les antalgiques qui devront être parfois puissants, les anxiolytiques, les anti-émétisants et enfin les corticoïdes. La corticothérapie mérite en effet une place de choix car elle améliore presque constamment les malades et la qualité de leur survie même en cas d'ictère. CAPPELAERE est partisan d'administrer au début 80 à 100 mg de delta-cortisone puis des doses dégressives jusqu'à 20 mg/j. A cette corticothérapie il associe actuellement la chimiothérapie par voie intraveineuse (93), obtenant des résultats modestes mais assez comparables à ceux de techniques plus agressives et plus risquées que nous allons envisager successivement.



"Surgical decisions seem to reflect personal philosophies more than an uniform plan of treatment"

M.A. ADSON (480)

3. LES EXERESES CHIRURGICALES.

En matière de résection hépatique l'évolution des techniques a suivi l'évolution des connaissances anatomiques concernant les axes vasculo-biliaires du foie : au début était pratiquée une chirurgie d'exérèse à la demande qui s'accompagnait de nombreuses complications puis cette chirurgie se codifia avec la réalisation d'exérèses réglées par ligature extraparenchymateuse des différents éléments vasculo-biliaires. Parallèlement, les asiatiques prônaient les hépatectomies par ligatures intraparenchymateuses.

Le but de ces exérèses hépatiques est habituellement l'ablation d'une métastase ou du segment, secteur ou lobe qui la ou les contiennent. Dans certains cas cependant ces exérèses ont un but moins radical : préalable de réduction partielle de la masse tumorale avant l'instauration d'une chimiothérapie et/ou immunothérapie complémentaire, ou bien chirurgie purement palliative, à titre antalgique (DILLARD 140) ou décompressif (QUATTLEBAUM 385).

En 1887, outre la première cholécystectomie, LANGENBUCH réalise la première résection hépatique pour métastase gauche suivie de succès (in 443). En 1899, KEEN collige déjà 76 cas et en 1911 WENDEL (477), précurseur, enlève 940 g. de foie droit (métastase d'origine colique) après ligature première de l'artère hépatique droite et du canal hépatique droit. En 1940, PETTINARS réalise la première sectoriectomie sus-hépatique gauche réglée utilisant à la fois l'hémostase préalable avec individualisation des éléments du hile et la notion des plans scissuraux, tandis que la première hépatectomie gauche réglée (emportant le "lobe gauche", le lobe caudé et le lobe carré) est réalisée en 1950 par SENEQUE (422). La première hépatectomie droite réglée est réalisée par LORTAT-JACOB et coll. en 1951 pour 3 métastases droites d'origine colique. Quant à la première transplantation hépatique pour tumeur (primitive), elle est réalisée par STARZL en 1963.

Parallèlement, depuis 1939, TON THAT TUNG réalise des hépatectomies variées par ligatures transparenchymateuses en passant dans les plans scissuraux (hépatoclasie digitale).

PRINCIPES GENERAUX.

1. L'abord du foie :

Il est important à considérer car dès que l'exérèse concerne un certain volume du parenchyme on se doit de pouvoir bien contrôler les pédicules vasculaires tant au niveau du hile qu'au niveau de la veine cave inférieure et des veines sus-hépatiques. L'abord du lobe gauche est souvent suffisant par une médiane sus-ombilicale éventuellement prolongée par sternotomie partielle ou par un branchement en équerre (MIALARET 325). C'est surtout pour l'abord du foie droit qu'ont été proposées plusieurs voies : la plupart des auteurs, à l'instar de LORTAT JACOB (289), de COUINAUD, de HEANEY (209), utilisent une thoracophrénolaparotomie classique.

QUATTLEBAUM (384) utilise une sous-costale droite large avec éventuel branchement dans le 7^e espace intercostal. HUGUET (230) et LIN (282) quant à eux utilisent une voie sous-costale bilatérale qu'ils agrandissent parfois, soit par ouverture du 7^e espace intercostal, soit par sternotomie médiane. MARION (310) a même utilisé une incision sous-costale droite prolongée par une sternotomie médiane basse extra-pleurale permettant de dégager suffisamment la veine

cave inférieure et les veines sus-hépatiques pour une exérèse droite partielle bien contrôlée.

Comme nous le constatons ces voies d'abord sont peu compatibles avec celles que l'on utilise pour la chirurgie colo-rectale, l'incision xyphopubienne elle même n'étant pas toujours supportée par des malades à l'état général médiocre. Il s'agit donc là d'un obstacle fréquent à la réalisation d'un double geste dans le même temps opératoire. : seules donc certaines lésions bien situées (métastase du lobe gauche, métastase du bord antérieur) seront justiciables d'une exérèse concomitante. Mieux vaut souvent repousser un geste hépatique qui risque d'être acrobatique pour le réaliser ultérieurement dans des conditions optimales.

2. Le contrôle des pédicules :

Il est essentiel dès que l'exérèse est importante ou que la lésion est située dans une zone anatomiquement dangereuse. Plutôt que de prendre parti pour les exérèses réglées ou l'hépatoclasie digitale qui sont affaire d'habitudes personnelles, il nous semble important d'insister avant tout sur ce contrôle premier des pédicules qui met à l'abri, relativement tout du moins, des hémorragies per-opératoires cataclysmiques. On placera donc des lacs autour du pédicule vasculaire glissonien et sur la veine cave inférieure, d'une part au dessus des veines rénales et d'autre part en sus-hépatique ce qui est parfois difficile au ras du diaphragme : c'est pourquoi certains préfèrent aborder la veine cave inférieure en intrapéricardique. (209). Certains auteurs cherchent à être plus sélectifs encore en disséquant les veines sus-hépatiques pour pouvoir les isoler et ainsi les contrôler (228).

Ces précautions prises on peut néanmoins se trouver confronté à des difficultés hémorragiques ou anatomiques, surtout en cas de déformation du foie qui fausse les repères des plans scissuraux ou en cas de variation des éléments vasculo-biliaires. Dans ces cas difficiles on peut s'aider de différentes modalités techniques :

Le clampage simple du pédicule hépatique, en normothermie est toléré pendant 15 à 20 minutes. Pour augmenter ce délai, LONGMIRE (286), FORTNER (177), et d'autres, utilisent conjointement une hypothermie qui autorise un clampage de 30 à 60 minutes sans trop de dommages pour le parenchyme hépatique. Cette hypothermie pourra se faire par simple irrigation abdominale avec du sérum froid ou bien par perfusion hépatique avec du soluté de RINGER à 30°. HUGUET (229) ne l'estime pas indispensable mais utilise par contre, dans les hépatectomies droites élargies l'exclusion vasculaire totale du foie.

Cette exclusion vasculaire totale a été proposée par HEANEY (209) et consiste en un clampage successif de l'aorte sus-rénale, au ras des piliers du diaphragme, puis du pédicule hépatique, puis de la veine cave au dessus des veines rénales et enfin de la veine cave inférieure sus-hépatique. Il s'agit là de méthodes d'exception, à réserver pour la chirurgie d'exérèse élargie : FORTNER en est un ardent partisan et lui adjoint des perfusions hépatiques hypothermiques ce qui lui permet une isolation vasculaire moyenne de 87 minutes (+ 33 mn) (225). On peut rattacher à ces techniques la prévention du risque hémorragique par sonde à ballonnets endocaves, préconisée par BRICKER, BOURGEON, TESTAS et d'autres auteurs. (in thèse KRAFT Lyon 1974). Ces sondes qui sont plus utilisées pour les traumatismes hépatiques que pour la chirurgie hépatique "à froid", permettront peut-être de rendre plus sûres les hépatectomies majeures mais des études sont en cours pour les perfectionner et assurer un débit sanguin suffisant au travers de ces sondes.

3. L'étendue de l'exérèse :

Une fois contrôlés ou clampés les pédicules vasculaires on pourra donc réaliser :

— soit une hépatectomie réglée qui comporte la ligature première des éléments du hile hépatique et du pédicule sus-hépatique, puis la section selon les plans de segmentation, méthode

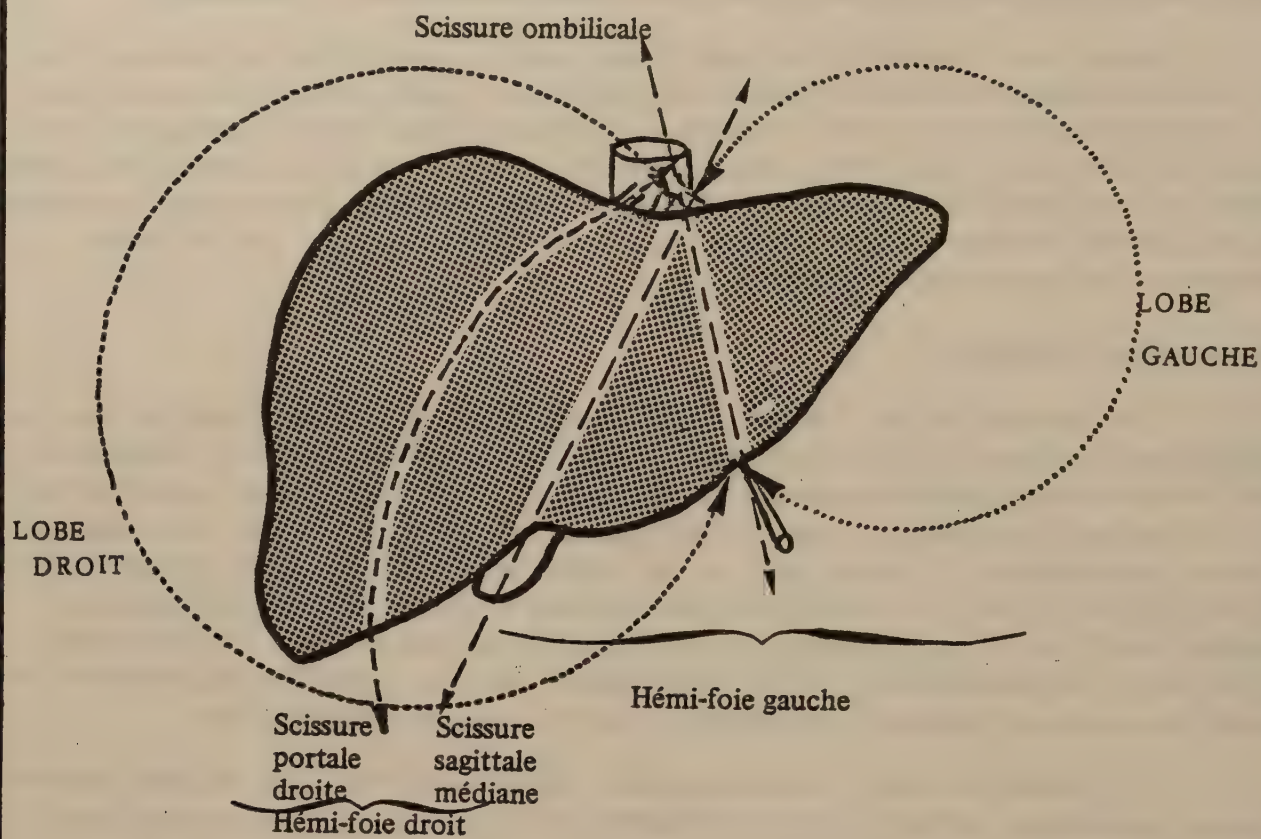
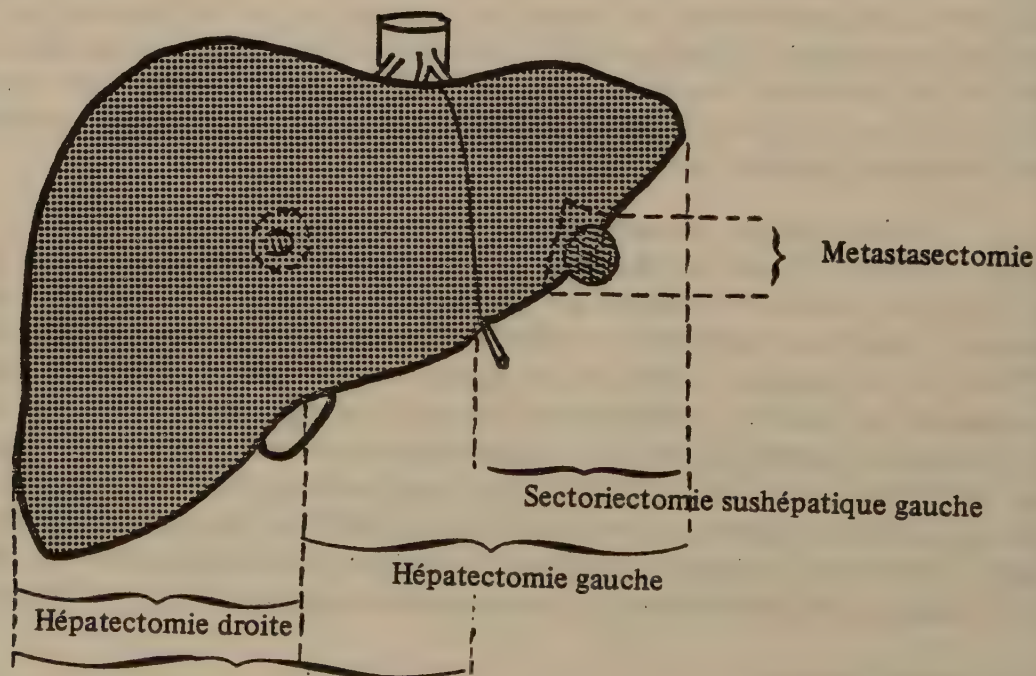


FIGURE 1 : Le foie et ses scissures



Hépatectomie droite élargie
FIGURE 2 : Les exérèses selon la topographie des lésions.

à laquelle on rattache les variantes techniques de COUINAUD et celle de SENEQUE avec leur dernier temps sus-hépatique, transparenchymateux (VIARD 465).

— soit une hépatectomie transparenchymateuse qui consiste à ouvrir le foie par les scissures connues, par hépatoclasie digitale et à surprendre tous les pédicules qu'on veut lier dans leur trajet segmentaire (TON THAT TUNG 458). Pour plus de sécurité et encore plus de rapidité, LIN (282) utilise un clamp hépatique et un clamp d'écrasement du foie mais l'on peut s'inquiéter de la précision topographique de cette méthode.

“Le problème de ces exérèses n'est pas d'être économe, mais précis” car une résection qui ne s'appuie pas sur une bonne connaissance anatomique risque d'interrompre soit des éléments vasculaires, soit un élément biliaire, indispensables au parenchyme restant, pouvant de ce fait entraîner la mort par insuffisance hépatique. Pour limiter d'ailleurs le risque de plaie biliaire dans les hépatectomies majeures, HUGUET recommande le cathétérisme instrumental du canal hépatique restant.

On distinguera d'après les notions anatomiques rappelées au début de ce travail :

- les métastasectomies, résections non réglées
 - les hépatectomies droites (enlevant les segments V.VI.VII et VIII)
 - les hépatectomies gauches vraies (enlevant les segments I.II.III. et IV)
 - les hépatectomies droites élargies au lobe carré (segment IV)
 - les hépatectomies droites élargies au lobe carré et au lobe de Spiegel (segment I)
 - les hépatectomies gauches subtotaux (n'emportant pas le lobe de Spiegel)
- et les sectoriectomies, non pas tant sus-hépatique médiane que sus-hépatique droite et surtout sus-hépatique gauche : lobectomie gauche des Anglo-saxons.

Les métastasectomies : elles représentent la forme la plus ancienne d'exérèse hépatique, la plus fréquemment pratiquée aussi en matière de cancer secondaire du foie. Dans la plupart des cas, c'est un geste simple à exécuter que l'on peut effectuer dans le même temps opératoire que l'exérèse colique ou rectale. Sur le plan carcinologique elle n'est pas très satisfaisante car elle risque de laisser en place des métastases infracliniques qui se développent ultérieurement, d'où l'inutilité de beaucoup de métastasectomies mais, néanmoins, elles gardent la faveur de nombreux chirurgiens car les résultats, comme nous le reverrons, peuvent être intéressants.

Les sectoriectomies sont essentiellement sus-hépatiques gauches (segments II et III). Nous avons recensé sous ce terme, de façon un peu large et peut-être discutable les sectoriectomies sus-hépatiques gauches et les lobectomies gauches des Anglo-saxons habituellement non réglées mais correspondant topographiquement à peu de chose près au même volume de parenchyme. Ce sont des exérèses relativement faciles sur le plan technique et les suites en sont habituellement simples. C'est le secteur hépatique le plus accessible lors d'une laparotomie médiane d'où un certain nombre d'indications chirurgicales d'opportunité, contemporaines de l'exérèse d'un cancer colo-rectal. Carcinologiquement c'est une exérèse relativement satisfaisante dans la mesure où l'on enlève tout un territoire concernée par la circulation portale terminale du foie gauche.

Les hémihépatectomies, tant droite que gauche, sont des interventions beaucoup plus importantes puisqu'elles enlèvent de 40 à 80 % du parenchyme selon qu'elles sont subtotaux (à gauche) ou élargies. Pour faciliter l'étude de leurs résultats nous avons assimilé la lobectomie droite telle que la pratique BRUNSCHWIG à l'hépatectomie droite élargie puisqu'elle emporte le lobe carré si elle est faite de façon non réglée. L'hémihépatectomie est une technique théoriquement intéressante puisqu'elle peut couvrir toute la gamme des métastases dites “chirurgicales”, allant du petit nodule isolé à l'énorme tumeur droite ou gauche en passant par les groupements de métastases localisées à un hémifoie. Elle permet de pallier dans une certaine mesure l'ignorance

AUTEURS	ANNEE	REF.	NOMBRE	MHS/MHM,DouG	EXERESE	SURVIE + REMARQUES
MOELLER	1936	329	20 cas	N.P.	Type varié	10 DC < 9 mois : MH ++ 1 cas 6 m. EV 6ans E.V. 4 DC post op. 4 perdus de vue
CATTEL	1940	100	1 cas	MHS.D	MT	3 ans, cause inter-courante
LAMBRET	1943		4 cas	N.P.	3 MTG 1 MTD	3 ans E.V. 6 m. E.V.
WANGENSTEEN	1945	470	2 cas	N.P. D	2 MT	9 ans, 10 m. DC MH ++
BRUNSCHWIG	1946	78	2 cas	MHM.D	2 MT	6 m. 7 m. E.V.
THOREK	1947	in189	1 cas	MHS.G	MT	5 m. E.V.
OGILVIE	1953	in189	1 cas	MHS.D	MT	27 m. E.V.
SAROKHAN	1953	414	1 cas	MHS.D	MT	1 ans E.V.
SLAUGHTER	1956	in189	1 cas	MHS.D	MT	50 m. E.V.
CHAMPEAU	1961	105	6 cas	MHS.D et G	6 MT	6 m., 18 m., 18 m., 3 et 7 ans E.V. 6 m. 10 m. : DC MH ++ 2 ans : DC récidive locale
BUFFIN	1962	82	1 cas	MHS.D	MT	8 ans E.V.
HITTNER	1962	in170	1 cas	MHS.D	MT	10 ans, E.V.
WELCH	1962	in115	1 cas	MHS.D	MT	5 ans
WOODINGTON	1963	485	8 cas	7 MHM.D 1 MGM.G	8 MT	37 m. en moy. (10 à 114m.)
MANNHEIMER	1965	303	1 cas	MHS.D	MT	2 ans E.V.
COUINAUD	1967	124	1 cas	G	MT Segment III	11 m. DC : MH ++
FRIESEN	1967	183	1 cas	MHS.D	MT	18 m. E.V.
MACPHEE	1969	296	3 cas	N.P. D et G	3 MT	20 et 24 m. E.V. 3 m. DC : MH ++
ZOLLINGER	1971	490	1 cas	MHS	MT	9 ans E.V.
MOUCHET	1972	in115	4 cas	MHS.D	4 MT	1 cas > 2 ans
REISS	1974	395	1 cas	N.P. D	MT D	18 m. E.V.
MARCHAL	1975	306	3 cas	N.P.	MT	9, 16, 20 m.
WILSON	1976	480	11 cas	8 MHS + 3MHM	9 MT D 2 MT G	6,10,11,15,16,18,23 ans E.V. 5 et 7 ans DC 7 ans E.V., 5 ans DC : MH ++

TABLEAU 1

Métastasectomies pour métastases hépatiques d'origine colorectale

(Légende Cf Tableau 3)

dans laquelle se trouve le chirurgien de l'existence de micrométastases disposées éventuellement dans le même hémifoie, en particulier si l'on admet la possibilité d'une circulation portale préférentielle unilatérale dans certains cas. Malheureusement ces exérèses ont le gros inconvénient de présenter un risque important en per- et post-opératoire, inconvénient qu'il faut bien mettre en balance avec le bénéfice que l'on peut retirer de ces hémihépatectomies.

4. Le drainage de la cavité restante, s'il ne concerne pas ou peu les métastasectomies habituelles, est par contre un des problèmes non résolus des exérèses hépatiques un tant soit peu volumineuses. Dans cet espace vacant viennent se collecter les suintements hémorragiques de la tranche de section, les débris éventuels d'une nécrose parcellaire, les exsudats fibrineux, milieu que viennent habituellement surinfecter les germes biliaires provenant de petites fuites au niveau de la section hépatique réalisant ainsi des abcès sous-phréniques. Tous les auteurs reconnaissent que ces abcès sont au premier rang de la morbidité post-opératoire (438-177- 140-289), retrouvés dans un tiers des cas environ. Leur prévention, bien imparfaite, implique la ligature des éléments vasculaires rencontrés lors de la section parenchymateuse même après ligature première des pédicules (VIARD 465), le drainage biliaire par drain de Kehr (HUGUET 230, QUATTLEBAUM 385), le capitonnage de la loge par pliquature diaphragmatique et l'utilisation du tablier épiploïque mais surtout un drainage large et le plus décliné possible.

Une fois posés ces principes, il faut envisager les indications thérapeutiques car tout porteur de métastases n'est pas justiciable d'une exérèse. A la suite des résultats des premières métastasectomies et en particulier à la suite de l'expérience de BRUNSCHWIG, la grande majorité des chirurgiens posent en préalable à la chirurgie d'exérèse les mêmes conditions :

- le cancer primitif doit pouvoir être enlevé de façon radicale,
- les métastases doivent être lobaires pures, respectant la gouttière cave postérieure (BOURGEON 66) et doivent être extirpables relativement simplement (LONGMIRE 286)
- il ne doit y avoir ni métastases à distance (poumons, os) ni envahissement ganglionnaire du hile (BRUNSCHWIG 79).
- les fonctions hépatiques ne doivent pas être trop perturbées, et toute ascite, tout ictère, toute cirrhose sont des contre-indications absolues. L'état général du malade doit être satisfaisant.

Finalement, ces conditions préalables réduisent à moins de 5 % les candidats à la chirurgie d'exérèse.

Le moment de l'exérèse dépend évidemment beaucoup de l'importance des lésions. Si celles-ci relèvent d'une simple métastasectomie et que l'abord en est aisé sans avoir de répercussion sur les suites post-opératoires, on pratiquera donc l'exérèse de la métastase dans le même temps opératoire que l'exérèse du côlon ou du rectum.

Il en sera de même pour un certain nombre de sectoriectomies sus-hépatiques gauches. Par contre si les métastases sont difficilement accessibles par l'incision première ou que leur exérèse de par leur volume risque d'aggraver les suites, il faut préférer attendre et réaliser le geste hépatique dans un deuxième temps : c'est le cas habituel des hémihépatectomies encore qu'un certain nombre d'auteurs dont MARCHAL et ADSON soient partisans de réaliser l'hépatectomie gauche voire même l'hépatectomie droite dans le même temps. L'argument avancé par MARCHAL (308) est le risque non négligeable d'essaimage tertiaire des métastases si l'on attend trop : il est partisan, en cas de nécessité, de ne pas différer le geste hépatique au delà de 4 à 8 semaines. Ainsi le moment de l'intervention est avant tout une question d'opportunité. Au cas où les lésions impliquent une intervention différée on profitera de ce laps de temps pour compléter le bilan diagnostique et la préparation du malade. Certains auteurs profitent cependant de l'intervention première pour "préparer" l'exérèse, en pratiquant des désartérialisations unilatérales, une ligature de la branche portale concernée (HONJO 217) ou bien une infusion chimiothérapique, artérielle, portale ou mixte (BOURGEON).

AUTEURS	ANNEE	REF.	NOMBRE	MHS/MHM,DouG	EXERESE	SURVIE	REMARQUES
WANGENSTEEN	1945	470	1 cas	NP. D	ST. D	6 ans E.V.	
MIALARET	1953	325	1 cas	MHS. G +D	ST. G	2 m. DC : MH ++	
BRUNSCHWIG	1963	79	6 cas	MHS MHM	ST. G	7, 8, 17, 21 et 26 m. 1 DC post-op.	
WOODINGTON	1963	485	1 cas	NP. G	ST. G	19 m. E.V.	
CAMMACK	1964	92	1 cas	MHS. G	ST. G	24 m. E.V.	
GASTON	1966	189	2 cas	MHS. G	ST. G	18 m. DC : MH ++ 7 m. E.V. + R	
LONGMIRE	1966	287	1 cas	NP	ST.	28 m. E.V.	
PERISSAT	1966	361	1 cas	MHM. D	ST V +VI	N.P.	
COUINAUD	1967	124	2 cas	NP	ST.G	6 m. DC : MH ++ 9 m. E.V. + Met. osseuses	
FRIESEN	1967	183	2 cas	MHM. G MHS G	ST. G	3 ans et 14 ans E.V.	
Mc KIRDIE	1967	in 170	1 cas	MHM. G	ST. G	12 ans, DC cause inter-courante	
HUGUES	1969		1 cas	NP	ST. G	1 an E.V. ?	
MACPHEE	1969	296	3 cas	NP	ST. G	1 an DC MH ++ 3 et 5,5 ans E.V.	
ARIEL & PACK	1970	355 354	3 cas	MHM MHS	1 ST. G 2 ST. D	E.V. + R. 1 cas E.V., 1 cas DC	survies NP
FEKETE	1971	159	4 cas	NP	2 ST. G 2 ST. D	NP NP	
OCHSNER	1971	in 306	2 cas	NP	2 ST. G	1 cas > 1 ans	
VIARD	1972	466	2 cas	MHS. G	ST. G	1 an et 3 ans E.V.	
BOUCHET	1974	61	2 cas	MHS. D MHS. G	ST. D ST. G. E.	4 m. DC : infarctus 2 ans ; MH ++	
DEVIC	1975	139	1 cas	MHS. D	ST. D	18 m. DC : MH ++	
HONJO	1975	220	2 cas	NP. D	ligature VP D puis ST. D	74 m. E.V. 13 m. DC : MH ++	
MARCHAL	1975	306	2 cas	MHS. G	ST. G	40 m. 4 m. DC : MH + et récidive locale	
WILSON et ADSON	1976	480	1 cas	MHM. G	ST. G	5 ans, DC : MH ++	

TABLEAU 2

Sectoriectomies pour métastases hépatiques d'origine colorectale

(Légende Cf Tableau 3)

HUGUET (228) estime nécessaires une artériographie coeliaque et mésentérique, une cavographie et une phlébographie sus-hépatique selon la technique d'HERNANDEZ qui, comme nous l'avons vu, objective dans 30 % des cas des lésions bilatérales alors qu'elles étaient présumées unilatérales. HONJO (221) estime également qu'il est important de faire un dosage du cytochrome a (+ a3), car, si son taux est abaissé, traduisant une faible capacité régénératrice du foie, la mortalité post-opératoire sera particulièrement lourde.

SOLASSOL et coll. (428) insistent beaucoup sur la nécessité impérieuse d'une nutrition parentérale exclusive pendant 6 jours avant l'intervention, par cathéter jugulo-cave.

Que l'exérèse hépatique soit contemporaine de la chirurgie colorectale ou bien différée, le problème de son étendue sera essentiellement une question de nécessité. La majorité des auteurs en effet (GASTON, FLANAGAN et FOSTER, FEKETE ...) se contentent de faire des métastasectomies pour des lésions petites, solitaires ou peu nombreuses, loin du hile et des éléments dangereux. PACK réalise parfois des métastasectomies multiples, la bilatéralité des lésions ne lui paraissant pas être une contre-indication.

Les sectoriectomies, relèvent aussi des indications de nécessité, mais pour MARCHAL elles peuvent être faites de principe surtout en cas de métastases des segments II.III, du fait d'une hypothétique circulation préférentielle vers ce secteur : il estime en effet que les sectoriectomies sus-hépatiques gauches sont bien supérieures, carcinologiquement, aux métastasectomies gauches.

La même alternative se pose pour les hémihépatectomies. La majorité des auteurs les réalisent par nécessité mais, toujours pour des raisons carcinologiques et/ou de circulation préférentielle, HUGUES et MARCHAL sont partisans des hémihépatectomies de principe, quelles que soient la taille et la quantité des métastases, unilatérales évidemment. La gravité de ces hémihépatectomies serait surtout le fait de formes très avancées et elle serait beaucoup moindre si l'on en étendait les indications aux formes plus limitées.

De toute façon cette gravité des exérèses hépatiques larges peut être diminuée par une réanimation per et post-opératoire précise maintenant que l'on sait mieux les surveiller au point de vue volémie, coagulation et métabolisme: Mc DERMOTT (293) et HUGUET et coll. (230). On surveillera ensuite la régénération hépatique, les fonctions métaboliques revenant à la normale en 2-3 semaines environ tandis que le retour à la normale du foie, tant sur le plan morphologique que fonctionnel demande environ 6 mois.

LES RESULTATS.

Leur analyse en est particulièrement difficile pour plusieurs raisons :

- les formes opérables étant relativement rares, peu nombreux sont les chirurgiens qui en ont une grande expérience.
- bien souvent, seules ont été publiées les exérèses couronnées de succès, en particulier pour les métastasectomies.
- enfin, il existe des problèmes de terminologie qu'il n'est pas toujours possible d'éclaircir par manque de précisions.

1. Les décès per- et post-opératoires :

Ils sont, globalement, de l'ordre de 20 à 25 % des cas mais moindres en cas de métastasectomie et supérieurs en cas d'hémihépatectomie, droite surtout. Dans une série de 448 hépatectomies (pour néoplasmes primitifs et abcès essentiellement) pratiquée de 1960 à 1970, TON THAT TUNG (458) observe 7,30 % de mortalité pour les sous-segmentectomies, 13,1 %

AUTEURS	ANNEE	REF.	NOMBRE	MHS/MHM,DouG	EXERESE	SURVIE	REMARQUES
RAVEN	1949	in 189	1 cas	MHS. G	HPT. G	6 m. E.V.	
LORTAT-JACOB	1952	288	1 cas	3 MHM. D	HPT. D	18 m. DC : MH + +	
STONE	1952	439	1 cas	MHM. D	HPT. D	8 m. DC : métastases abdominales	
FROEHLICH	1953	184	1 cas	MHM. G	HPT. G	1 an. E.V.	
HONJO	1955	in 189	1 cas	MHM. D	HPT. D	12 m. NP	
ARIEL	1956		1 cas	MHS. D	HPT. D	12 m. E.V.	
ISLAMI	1956		1 cas	MHS. D	HPT. D	7 m. E.V.	
LLOYD-DAVIS	1957		1 cas	MHS. D	HPT. D	30 m. E.V.	
ROJEL	1958		1 cas	MHS. D	HPT. D	11 m. NP	
SMITH	1961		1 cas	MHM. D	HPT. D	24 m. E.V. + R.	
BRUNSCHWIG	1963	79	5 cas	3 MHM. D 2 MHS. D	5 HPT. D	3, 10, 14 m. + 2 DC post- opératoires	
MAC DERMOTT	1963	293	3 cas	2 MHS. D 1 MHM. D	3 HPT. D.E.	1 DC post-op., 1 NP 1 DC secondaire : MH + + NP	
PEDEN	1963	359	1 cas	MHS. D	HPT. D.E.	6 ans E.V.	
WOODINGTON	1963	485	1 cas	MHM. G	HPT. G	33 m. E.V. + R.	
WATERHOUSE	1965	in 148	1 cas	NP	HPT. D	> 5 ans	
HEANEY	1966	209	1 cas	MHM. G	HPT. G	2 ans E.V. + Métast. pleurales	
MONOD-BROCA	1966	331	1 cas	MHM. D	HPT. D	> 5 ans	
ADSON	1964	8 + 9	3 cas	2 MHM. D 1 MHS. D	2 HPT. D E 1 HPT. D	10 m. et 16 m. ; DC : MH et M. Pulm. DC post-op. : ulcère de stress.	

TABLEAU 3 (a)

Hémihépatectomies droites ou gauches pour métastases hépatiques
d'origine colo-rectale de 1949 à 1967

Légende :

MHS : métastase hépatique synchrone
MHM : métastase hépatique métachrone
HPT. D : hépatectomie droite
HPT. G : hépatectomie gauche } E. : Elargie
E.V. : en vie
E.V. + R. : en vie plus récidive

D.C. : Décès
NP : non précisé
MH + + : récidive hépatique
MT : métastasectomie
ST : sectoriectomie
lig. VPD : ligature de la branche D de la veine porte

pour les segmentectomies, 19 % pour les hépatectomies gauches (26 cas) et 44 % pour les hépatectomies droites (52 cas). LORTAT-JACOB, BOURGEON et VIARD ont une mortalité moyenne de 35 % environ dans les hépatectomies droites, de 20-25 % dans les hépatectomies gauches. Les causes de décès per-opératoire sont essentiellement d'ordre hémorragique ou cardiaque (désamorçage ou surcharge), et en post-opératoire hépatiques (insuffisance et coma), cardio vasculaires, gastriques (ulcères de stress) et infectieuses. Cette mortalité apparaît donc extrêmement lourde pour la chirurgie hépatique majeure. Seules les statistiques de STARZL (436) sans décès sur 27 résections dont 14 trisegmentectomies (hépatectomies droites élargies), de LIN (281) avec 3,7 % de décès per-opératoires sur 107 hépatectomies et d'ADSON (9) avec 1 décès sur 13 hépatectomies majeures présentent des résultats plus satisfaisants mais bien isolés au sein des autres séries. FORTNER met la mortalité de 10,3 % de sa série sur le compte de la technique d'isolation vasculaire avec hypothermie, élément peut-être intéressant.

2. L'étude des survies :

Dans la période s'étendant de 1940 à 1976, nous avons retrouvé 127 exérèses hépatiques pour métastases de cancers colorectaux pouvant être analysées. Nous les avons résumées très succinctement en tableaux regroupant les métastasectomies, les sectoriectomies droites (segments VI et VII habituellement) et sus-hépatiques gauches auxquelles nous avons adjoint les lobectomies gauches, et enfin les hémihépatectomies : hépatectomies gauches vraies et hépatectomies droites plus ou moins élargies auxquelles nous avons adjoint les lobectomies droites.

Métastasectomies : confer tableau 1.

Parmi les 56 cas recensés, 39 sont en vie au-delà d'un an soit 69 %, 32 le sont au-delà de 2 ans soit 57 % et enfin 18 le sont au-delà de 5 ans soit 32 %. On constate donc que ces survies sont particulièrement intéressantes pour des exérèses qui a priori ne sont pas très satisfaisantes sur le plan carcinologique.

Cette statistique comporte en proportions à peu près égales des métastases synchrones et métachrones mais cette notion n'entraîne pas de différences dans les survies, contrairement à ce que pense PACK. De même il semble que le moment de l'exérèse soit sans influence.

Les sectoriectomies : confer tableau 2

Nous avons recensé 26 sectoriectomies sus-hépatiques gauches et 5 droites analysables.

Parmi les 26 sectoriectomies sus-hépatiques gauches, 18 sont en vie au-delà d'un an soit 69 %, 11 le sont au-delà de 2 ans soit 42 % et enfin 4 le sont au-delà de 5 ans soit 15,3 %.

Parmi les 5 cas de sectoriectomies droites, 4 cas sont en vie à 1 an et 2 cas à 2 et 5 ans. Cette série n'est pas assez étoffée pour avoir quelque valeur.

Les hémihépatectomies : confer tableau 3 (a) et (b)

Nous avons relevé 9 hépatectomies gauches et 28 hépatectomies droites analysables séparément.

Parmi les 28 hépatectomies droites, 18 sont en vie au-delà d'un an soit 64 %, 9 le sont au-delà de 2 ans soit 32 % et 5 le sont au-delà de 5 ans soit 17,8 %.

Parmi les 9 hépatectomies gauches, 8 sont en vie au-delà d'un an soit 88 %, 5 le sont au-delà de 2 ans soit 55 % mais une seule l'est au-delà de 5 ans soit 11 %.

A ces 37 hépatectomies regroupées on peut rajouter 3 cas de DILLARD où les survies sont précisées à défaut du siège de l'hépatectomie.

Au total donc, sur 40 hémihépatectomies, 72,5 % survivent au moins un an, 40 % deux ans ou plus et 17,5 % au-delà de 5 ans.

AUTEURS	ANNEE	REF.	NOMBRE	MHS/MHM,DouG	EXERESE	SURVIE REMARQUES
DILLARD	1969	140	5 cas	MHS et MHM D et G	4 HPT. D 1 HPT. G	1, 4, 5 ans E.V. 2 DC : NP
HIVET	1969	214	1 cas	MHM. D	HPT. D	25 mois DC : MH ++
HUGUES	1969	in 148	3 cas	MHM. G MHM. D	HPT. G 2 HPT. D	>1 an NP NP
MACPHEE	1969	296	2 cas	NP	3 HPT. G	1 DC post-op. ; péritonite 2 ans E.V.
ARIEL & PACK	1970	355	20 cas	MHM MHS	11 HPT. D 9 HPT. G	2 cas E.V. - 9 DC : NP 9 DC : NP
FEKETE	1971	159	12 cas	NP	4 HPT. D 5 HPT. D.E. 3 HPT. G	3 survies >2 ans, >5 ans, DC post-op. : ++
BRASFIELD	1972	68	19 cas	MHS M	7 HPT. G 12 HPT. D	12,5 % à 5 ans : 1 survie à 7 ans (3 DC post-opératoires)
LIN	1973	281	4 cas	NP	4 HPT	récidive dans l'année
BOUCHET	1974	61	1 cas	MHS. D	HPT. D	29 m. : MH ++
REISS	1974	395	2 cas	NP. D	2 HPT. D	6 et 11 m. NP
DEVIC	1975	139	2 cas	MHS. D	HPT. D.E. HPT. D	15 m. DC : MH ++ 7 m. DC : récidive périto- néale
MARCHAL	1975	306	4 cas	NP	1 HPT. G 3 HPT. D	28 m. 9 m.+ 2 DC post-op.
HUGUET	1976	119	2 cas	NP	HPT. D HPT. D.E.	NP
SOLASSOL	1976	428	6 cas	1 MHS 5 MHM	5 HPT. D.E. 1 HPT. G	14 m. E.V. +2 DC post-op. 14 m. DC : MH ++ 19 m. DC : met. céréb. 21 m. DC : met. périt.
WILSON	1976	480	3 cas	3 MHM	HPT. G HPT. D.E. HPT. D	19 ans E.V. 5 ans E.V. 17 ans E.V.

TABLEAU 3 (b)

Hémihépatectomies droites ou gauches pour métastases hépatiques
d'origine colo-rectale de 1969 à 1976

Légende :

MHS : métastase hépatique synchrone
 MHM : métastase hépatique métachone
 HPT. D : hépatectomie droite
 HPT. G : hépatectomie gauche } E. : Elargie
 E.V. : en vie
 E.V. + R. : en vie plus récidive

D.C. : Décès
 NP : non précisé
 MH ++ : récidive hépatique
 MT : métastasectomie
 ST : sectoriectomie
 VPD : ligature de la branche D de la veine porte.

— Cause des décès secondaires :

Il est intéressant de constater qu'elle est essentiellement néoplasique, mais selon des modalités variables. Nous avons recensé 39 cas d'exérèses variées dont les causes de décès avaient été précisées.

Dans 92 % des cas cette récurrence est néoplasique :

— la cause la plus fréquente en est la récurrence des métastases hépatiques, par poursuite évolutive probable de micrométastases au sein du parenchyme restant : on la retrouve dans 61 % des cas.

— la seconde cause en est la récurrence locale du cancer primitif ou les métastases péritonéales, retrouvées dans 21 % des cas.

— la troisième cause enfin est la dissémination métastatique avec apparition de métastases pulmonaires surtout, mais aussi osseuses ou cérébrales, retrouvées dans 10 %. Quant aux décès non néoplasiques, ils représentent 8 % des cas de cette série, décès de cause intercurrente : infarctus ...

La fréquence élevée de l'origine néoplasique de ces décès secondaires, parfois assez éloignés de l'exérèse hépatique, amène donc à mettre en doute le caractère radical de ces exérèses. Elle serait un argument pour instituer une chimiothérapie et/ou immunothérapie post-opératoire de principe.

EN CONCLUSION.

"Les occasions de poser l'indication d'hépatéctomie droite sont biens rares et le demeureront sans doute longtemps"

J.L. LORTAT-JACOB 1952

"Lobectomy in patients with metastatic adenocarcinoma are questionable."

M.A. ADSON 1976

Ces exergues nous paraissent justifiés si l'on considère les résultats des 127 cas de métastases colo-rectales soumis à une exérèse hépatique et que nous avons recensés. Nous observons en effet 70 % de survies à 1 an, 48 % à 2 ans et 24,5 % à 5 ans, résultats ne concernant que les cas ayant survécu à l'intervention.

Ces chiffres sont très proches de ceux de la série de 72 cas de métastases hépatiques variées recensés par FLANAGAN et FOSTER (170) en 1967 (50 % à 2 ans et 23,6 % à 5 ans). De même, FOSTER en 1970 (180) revoit une série plus étoffée de 166 cancers métastatiques ayant subi une exérèse hépatique : la mortalité opératoire globale est de 17,3 %, la survie des métastases d'origine colorectale étant de 47 % à 2 ans et de 21 % à 5 ans, les décès post-opératoires ayant été exclus. Cette survie ne varie pas en fonction du volume et du type de l'exérèse aussi FOSTER se prononce-t-il en faveur des résections hépatiques limitées. GASTON (189) soutient la même idée, estimant que les résultats des exérèses larges sont moins bons que ceux des métastastectomies parce qu'elles s'adressent à des cancers dépassés.

Nous constatons dans notre recensement des résultats à 1 an identiques, quelque soit le type de l'exérèse tandis qu'ensuite, à 2 et 5 ans, les résultats deviennent bien supérieurs pour les métastastectomies en comparaison de ceux des sectoriectomies ou hémi-hépatectomies. Cette notion de la supériorité des métastastectomies sur les hépatectomies réglées est, comme le souligne avec raison MARCHAL (in 115) assez artificielle, les indications de tel ou tel type d'exérèse ayant

TYPE D'EXERESE	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE DE SURVIES A UN AN	POURCENTAGE DE SURVIES A 2 ANS	POURCENTAGE DE SURVIES A 5 ANS
METASTASECTOMIES	56	69 %	57 %	32 %
SECTORIECTOMIES				
GAUCHES	26	69 %	42 %	15,3 %
DROITES	5	80 %	40 %	40 %
TOTAL	31	71 %	42 %	19 %
HEPATECTOMIES				
DROITES	28	64 %	32 %	17,8 %
GAUCHES	9	88 %	55 %	11 %
HEMI-HEPATECTOMIES	40	72,5 %	40 %	17,5 %
TOTAL	127	70 %	48 %	24,5 %

TABLEAU 4

Pourcentage de survies à 1,2 et 5 ans selon le type d'exérèse

été posées habituellement pour des lésions différentes et sensiblement plus importantes dans le cas des hémi-hépectomies. WILSON et ADSON (480) ont bien montré d'ailleurs que les survies étaient fonction de l'importance des métastases : sur 36 cas de lésions solitaires, 15 étaient en vie à 5 ans tandis que sur 18 cas de lésions multiples aucun ne survivait à 5 ans. Par ailleurs sur les 127 cas colligés, un tiers environ était, d'après les publications, encore en vie ce qui tronque la durée réelle des survies après exérèse.

Quoiqu'il en soit, à l'heure actuelle, nous pensons personnellement qu'étant donné que la mortalité per- et post-opératoire des exérèses croît en relation directe avec leur étendue, il paraît plus raisonnable :

- de ne poser que des indications de stricte nécessité.
- de ne pas hésiter à différer l'exérèse hépatique de 4 à 8 semaines si l'on estime que les conditions seront meilleures,
- de ne poser l'indication d'hémi-hépectomie que dans les seuls cas vraiment favorables. (sujet en bon état, grosse métastase solitaire), c'est-à-dire assez rarement.
- et enfin de confier le malade au chimiothérapeute dans les semaines qui suivent l'exérèse hépatique.



4. LES DEVASCULARISATIONS ET AUTRES TENTATIVES CHIRURGICALES.

A - LA DESARTERIALISATION HEPATIQUE :

Nous avons vu au chapitre d'anatomie pathologique, qu'à partir du moment où les métastases hépatiques ont une taille qui dépasse 1 à 2 millimètres de diamètre, leur vascularisation est alors presque exclusivement artérielle, le contingent porte étant quasi inexistant. (1923 SEGALL 420). En 1952, MARKOWITZ (311) est le premier à proposer la ligature de l'artère hépatique dans le traitement de ces métastases et c'est en 1953 que RIENHOFF (399) la réalise pour la première fois : ligature d'ailleurs initialement prévue dans le cadre du traitement d'une ascite présumée d'origine cirrhotique, l'anatomie pathologique ayant révélée qu'il s'agissait en fait d'une ascite par métastases hépatiques d'un néoplasme oesophagien : le malade fut amélioré de façon objective pendant trois mois au moins puis fut perdu de vue.

Du fait du risque souvent mortel qu'elle entraînait, la ligature de l'artère hépatique, habituellement accidentelle au cours de cholécystectomies ou de gastrectomies difficiles, était particulièrement redoutée des chirurgiens. Cette ligature avait été expérimentalement étudiée des 1862 par SCHIFF puis DUJARIER et CASTAIGNE (in 356) et, en 1905 par HABERER (205) qui a montré que la ligature de l'artère hépatique commune était sans risques. La ligature de l'artère hépatique propre, si elle est bénigne en amont de la naissance de l'artère pylorique, est par contre dangereuse si elle est faite en aval de cette artère pylorique, car elle peut entraîner une nécrose hépatique. D'autre part, la ligature de la branche droite ou gauche de l'artère hépatique, si elle est faite isolément, est habituellement bien supportée. HABERER avait déjà remarqué l'importance des voies collatérales de suppléance. Chez le chien, qui sert habituellement à ce genre d'expériences, les résultats sont faussés si l'on se contente de lier l'artère hépatique, car elle est systématiquement mortelle par nécrose massive du foie, nécrose qui est en fait due à la pullulation des germes anaérobies saprophytes normaux des voies biliaires. L'administration de pénicilline pendant quelques jours en per- puis post-opératoire corrige cette incidence néfaste. (MALLET-GUY 300).

En physiologie humaine, la vascularisation du foie est assurée pour 60 % par la veine porte, pour 30 % par l'artère hépatique et pour 10 % par les collatérales artérielles. L'oxygénation du foie quant à elle relève tout autant de l'artère hépatique que de la veine porte, puisque chacune d'elles fournit 50 % de l'apport d'oxygène.

Après ligature de l'artère hépatique, la pression portale reste habituellement normale ; elle peut parfois s'élever. La consommation d'oxygène ne varie pas et le défaut d'apport d'oxygène artériel est compensé par une augmentation de l'extraction de l'oxygène à partir du sang portal. (TYGSTRUP 461 ; ALIVISATOS 13).

Anatomiquement on observe néanmoins des altérations bien vues en microscopie électronique : altérations sinusoidales et cytoplasmiques à prédominance mitochondriales. (MALLET-GUY 301). Il apparait donc évident qu'avant d'envisager toute ligature de l'artère hépatique il faut s'assurer de la perméabilité portale et parallèlement, bien oxygéner le malade.

Au point de vue physio-pathologique, la ligature de l'artère hépatique en cas de foie métastatique, entraîne une diminution du débit circulatoire dans les métastases bien supérieure à celle que l'on peut observer au niveau du parenchyme sain. En cas d'envahissement associé de la veine porte, cette différence n'est pas aussi prononcée (GELIN 193). Le défaut d'apport en oxygène à la tumeur entraîne une nécrose massive de celle-ci mais cet effet n'est que transitoire. Anatomiquement on observe une nécrose ou nécrobiose au sein des nodules métastatiques, totale quand ils sont petits, mais incomplète au sein des gros nodules avec persistance de petites colonies cellulaires tumorales vivantes qui vont se développer (MORI 335 ; NILSSON 344). Il s'établit en effet un

réseau vasculaire de suppléance, d'une part d'origine portale car dans la moitié des cas les shunts, en principe unidirectionnels artério-portes semblent fonctionner en sens contraire, la veine porte participant donc à la vascularisation des métastases (LIEN 280) et d'autre part, et surtout, d'origine artérielle à partir du réseau artériel de voisinage. Ces suppléances artérielles peuvent être très précoces, quatre heures seulement après la ligature (KOEHLER 261), et très variées. MICHELS a décrit 26 voies de suppléances possibles dont les plus fréquentes sont, par ordre décroissant les artères de remplacement ou artères accessoires non liées lors de l'intervention, les artères diaphragmatiques, droite surtout, les artères provenant des vaisseaux duodénopancréatiques et épiploïque par l'intermédiaire de l'artère gastro-duodénale (127) et de ses fines branches qui remontent le long du cholédoque jusqu'au foie, les artères intercostales, enfin parfois, la reperméabilisation de l'artère hépatique liée (322). En cas de ligature d'une seule branche de division de l'artère hépatique, on observe des collatérales inter-lobaires, non seulement au niveau du hile mais aussi intra-parenchymateuses. Le développement de ces collatérales hépato-diaphragmatiques est aisé à comprendre du fait des relations très étroites du foie et du diaphragme pendant l'évolution embryologique, tous deux dérivant du tissu mésodermique du septum transversum.

Les ligatures itératives montrent la reconstitution d'une circulation collatérale du même type mais plus fine (BENGMARK 45). Après la ligature, ces collatérales de suppléance ont un calibre qui augmente avec le temps (372) mais qui ne parvient pas néanmoins à assurer le même débit sanguin intratumoral qu'à l'état normal.

Nous avons vu, lors du rappel anatomique, l'extrême diversité de la vascularisation hépatique, aussi tous les auteurs ont-ils substitué à la simple ligature de l'artère hépatique, bien souvent très incomplète, une désartérialisation plus minutieuse que BENGMARK a bien codifiée. (47)

Du fait des variations anatomiques fréquentes de cette vascularisation hépatique, il est nécessaire de pratiquer en pré-opératoire une artériographie coeliaque et mésentérique supérieure. Certains, dont BENGMARK, conseillent également une portographie qui permet de s'assurer de la bonne perméabilité du tronc porte. (15).

Pour limiter par ailleurs au maximum les lésions du parenchyme hépatique sain, il faut charger le foie en glycogène, par perfusions pré-opératoires de sérum glucosé hypertonique.

Au point de vue technique, il faut mobiliser la face supérieure du foie par division du ligament falciforme en respectant si possible la veine ombilicale qui pourra ultérieurement être utilisée. Cette section du ligament falciforme est conduite jusqu'à la veine cave inférieure ainsi que la section des ligaments triangulaires droit et gauche. On mobilise ensuite la face inférieure du foie avec section du ligament gastro-hépatique, ouverture du ligament gastrocolique et du petit épiploon et dissection du hile pour trouver la division de l'artère hépatique commune en artère hépatique propre et artère gastro-duodénale. On dissèque ensuite l'artère hépatique propre, la veine porte et le cholédoque, pour s'assurer qu'il n'y a pas d'artère hépatique associée. BENGMARK contrôle ensuite, après la ligature de l'artère hépatique propre l'efficacité de la désartérialisation par l'injection intratumorale de xénon selon la technique de GELIN (193), d'autres utilisent de la fluorescéine comme nous le reverrons lors des chimiothérapies régionales.

LOYGUE estime qu'il faut faire la ligature la plus distale possible mais, contrairement à MURRAY LYON et DOUTRE il ne pratique pas de cholécystectomie de principe. (290) (141).

En post-opératoire il faut instituer une antibiothérapie à large spectre pendant dix jours, perfuser du mannitol pendant 24 à 48 heures, et, éventuellement, laisser le malade sous respirateur pendant un jour ou deux en cas d'insuffisance respiratoire, de complication pulmonaire, d'hyperthermie, d'infection, toutes causes qui peuvent perturber la quantité d'oxygène passant par le foie (126). Pour augmenter le flux veineux portal en post-opératoires, MADDING utilise du glucagon. (298).

Les fonctions hépatiques sont habituellement perturbées de façon modérée et transitoire, traduisant la bonne tolérance du parenchyme hépatique — à condition qu'il soit en quantité suffisante — à cette désartérialisation : En effet, la bilirubine, les phosphatases alcalines, les transaminases, la lactico-deshydrogénase et l'ornithine carbamyltransférase sont l'objet d'un pic qui culmine vers le 2-3^e jour puis tout rentre dans l'ordre en une à deux semaines (ALMERSJÖ 14). Il en est de même pour les facteurs de coagulation (II ; VII et X) dont la baisse se corrige rapidement.

Les suites post-opératoires ne sont malheureusement pas toujours aussi simples puisque la mortalité oscille selon les séries de 7 % (KIM 256) à 40 % (KOUDAHL 262). Il s'agit en fait souvent de formes très évoluées et il est évident qu'une sélection plus stricte des malades rabaisse cette mortalité à un niveau plus "acceptable". Les causes de ces décès sont l'insuffisance hépatique, les hémorragies, les nécroses biliaires, l'insuffisance rénale et les complications cardiovasculaires ou thromboemboliques.

De ces constatations découlent donc un certain nombre de contre-indications : les atteintes hépatiques massives avec diminution importante du parenchyme hépatique sain, ou une altération des fonctions hépatiques, par cirrhose en particulier (126), les obstructions portes par envahissement veineux et les hyperuricémies. KIM a retrouvé 11,5 % d'insuffisances rénales dans les suites de ligatures de l'artère hépatique, qu'il rattache aux facteurs péjoratifs ci-dessus énoncés. Ces insuffisances rénales sont gravissimes, mortelles à 80 % ; aussi faut-il en post-opératoire précoce rechercher une hyperkaliémie et une hyperuricémie qui risquent de se développer très rapidement. (258). Le risque de nécrose vésiculaire est très inégalement retrouvé. important pour DOUTRE et BOURGEON (64), il est absent pour LOYGUE, aussi COUINAUD conseille-t-il une cholécystectomie associée, par prudence. Il a été signalé au décours de ligatures, des épanchements pleuraux droits dont le traitement par de simples ponctions évacuatrices a été suffisant (290).

Quelles sont alors les indications de la ligature de l'artère hépatique ? l'expérience prouve que l'on doit la réserver aux cas dont l'exérèse est impossible ou incomplète — à titre alors de complément thérapeutique — dans les cas de tumeurs peu évolutives, à degré élevé de différenciation et chez des malades à l'état général et hépatique peu perturbé, sans ictère ni hypertension portale. (ALEXANDRE 11).

De toute façon le résultat de ces ligatures porte beaucoup plus sur la qualité de la survie que sur sa durée. En effet, la survie est pour ainsi dire identique à celle des métastases évoluant spontanément, mais les symptômes, en particulier les hépatalgies, ainsi que les signes généraux, la température essentiellement, régressent de façon souvent spectaculaire tandis que l'état général, l'appétit, et le poids s'améliorent. SPARKS (430) retrouve une amélioration symptomatique dans 57 % des cas, scintigraphique dans 43 % des cas et de l'hépatomégalie dans 33 % des cas, ce qui est malgré tout appréciable. Plus la tumeur est vascularisée, plus l'efficacité de la désartérialisation semble grande.

Il apparaît donc que la place de ces désartérialisations est modeste au sein de l'arsenal thérapeutique des métastases hépatiques, puisqu'elles s'adressent essentiellement aux formes douloureuses où l'état général et hépatique est relativement satisfaisant.

Aussi a-t-il été tenté d'en accroître l'efficacité :

- Devant la revascularisation rapide des métastases, BENGMARK a essayé la désartérialisation temporaire du foie à l'aide de lacs placés sur les artères nourricières lors de la laparotomie, lacs que l'on serre ensuite 2 à 3 heures par jour pendant trois semaines. Ces dévascularisations itératives nécrosent davantage de cellules tumorales et les revascularisations qui les suivent permettent l'essaimage des anticorps anti-tumoraux : à l'effet de destruction s'ajouterait une espèce d'immuno-thérapie.

- A la désartérialisation du foie on a associé des infusions chimiothérapiques par cathéters intra-artériels ou intraveineux portaux, essais dont nous verrons les modalités et résultats au chapitre de la chimiothérapie.

- Enfin, devant le risque vital non négligeable que l'intervention fait courir à des malades fragilisés, certains, dont DOYON (142) ont proposé l'embolisation artérielle hépatique, dérivée de la technique de LUESSENHOP, avec billes de silastic ou fragments de muscles ou de spongel. Les résultats paraissent à long terme identiques à ceux de la désartérialisation mais sans les mêmes inconvénients opératoires. Les indications de l'embolisation seraient le fait des contre indications chirurgicales : malades à l'état général précaire, ou, plus intéressantes, les formes à hépatomégalie large pour lesquelles la dissection vasculaire semble rédhitoire (143).

A l'instar de LOYGUE, nous pensons que "la désartérialisation hépatique est donc une opération antalgique, relativement bénigne dans les suites, dont le bénéfice transitoire ne paraît pas négligeable puisqu'elle a pu pour quelques mois, apporter l'espoir ou l'illusion de la guérison". Il faut reconnaître néanmoins que sa place est très limitée dans le cadre des métastases hépatiques synchrones. Nous verrons ultérieurement qu'elle peut-être, pour de nombreux auteurs, le préalable à une chimiothérapie régionale par infusion.

B. LA DEPORTALISATION HEPATIQUE.

Elle repose sur les expériences de ROUS et LARRIMORE qui, en 1920, ont montré que la ligature d'une branche de la veine porte chez le lapin entraînait une atrophie marquée du parenchyme hépatique du lobe correspondant, alors que du côté opposé se développait une intense régénération.

Ces expériences ont été reprises par KRAUS et BELTRAN (263) chez des rats auxquels avait été greffé un carcinome 256 de WALKER :

- la ligature des voies biliaires qui entraîne une atrophie réversible du parenchyme sain, donne dans 16,6 % des cas une régression des tumeurs de WALKER.

- la ligature d'une branche de la veine porte qui entraîne une nécrose avec atrophie irréversible du territoire hépatique correspondant, donne 31,2 % de régression des tumeurs de WALKER et une croissance gênée dans 73,3 % des cas où l'on implante des carcinomes 256 sur des lobes infarcis par ligature portale. HONJO (218) estime que la vascularisation métastatique n'est pas aussi exclusivement artérielle qu'il a été dit et que, pour les tumeurs de petit volume, la vascularisation porte y est prédominante tandis que pour les gros nodules, l'apport sanguin portal à la périphérie du nodule n'est pas négligeable.

ACKERMAN (4) a montré que l'occlusion expérimentale de la veine porte entraînait une redistribution artérielle : si l'on injecte de l'Albumine marquée à l'iode radioactif dans l'artère hépatique, on observe une chute du rapport de la radioactivité de la tumeur par rapport à celle du foie par "effet shunt" du sang artériel de la tumeur vers le foie, probablement à partir de dérivations situées au niveau des petits vaisseaux tumoraux néoformés. Cette ligature portale a donc pour effet indirect l'amenuisement de la vascularisation métastatique. Enfin, l'excès de sang portal qui stimule la régénération hépatique dans le foie restant semble bien s'accompagner d'une forte stimulation de l'énergie mitochondriale avant même l'augmentation de la synthèse de l'ADN.

Au point de vue technique, la ligature est placée immédiatement après la bifurcation portale, sur la branche du lobe que l'on veut atrophier. On peut faire une ligature isolée ou bien l'associer à d'autres gestes sur le foie :

- association d'une ligature d'une branche porte et résection hépatique contro-latérale
- ou bien ligature d'une branche porte associée à une chimiothérapie homolatérale par cathétérisme du segment distal de cette branche portale.

Les suites sont simples et l'on ne relève aucune complication : ni hypovolémie avec choc, ni défaillance hépatique.

Les résultats semblent assez satisfaisants puisque sur huit cas de cancers métastatiques, HONJO (220) observe une survie moyenne de 13,6 mois sur sept cas, le huitième étant encore en vie neuf ans après avoir subi une ligature de la branche droite de la veine porte associée à une segmentectomie latérale gauche pour métastases bilatérales d'un cancer rectal. L'artériographie post-opératoire a montré au 10^e mois une disparition de la tumeur du lobe droit, la correction des anomalies artérielles, ainsi que le retour à la normale du calibre de l'artère hépatique.

Les indications de ligature portale ne sont pas codifiées, HONJO semblant être le seul à les pratiquer, tant pour les néoplasmes primitifs que secondaires du foie. Il reconnaît que les résultats sont supérieurs pour les cancers primitifs mais il estime que cette technique est malgré tout préférable à la ligature de l'artère hépatique pour les cancers métastatiques car la revascularisation, telle qu'on peut l'observer après ligature artérielle, ne se produit pas, ou peu.

C. LA CRYOCHIRURGIE.

Il s'agit d'une technique encore en cours d'expérimentation qui cherche à exploiter l'action cytodestructrice des basses températures sur les tissus cancéreux. En effet, la cellule cancéreuse est un système biologique très sensible à la cristallisation mais pour être curative, la cryochirurgie doit être appliquée à une tumeur bien délimitée et accessible ce qui n'est pas toujours le cas des métastases hépatiques.

Cette cryodestruction à l'azote liquide s'exerce par l'association d'une congélation rapide, suivie d'une décongélation lente, cycles que l'on peut répéter. Pour un type histologique donné et de site anatomique donné la cryonécrose optimale est obtenue pour une valeur définie du rapport : temps de décongélation sur temps de congélation valeur qui reste constante quel que soit le volume de la tumeur. Cette technique, contrôlée par la mesure de l'impédance tissulaire (Thèse LEPIVERT 278) est fiable et simple, mais ses applications pratiques, qui deviennent nombreuses pour les cancers cutanés, restent encore très limitées pour les métastases hépatiques et il n'est pas encore possible d'en apprécier les résultats. Il semblerait par ailleurs que la cryochirurgie développerait une immunité anti-tumorale qui est en cours d'étude.

D. LA GREFFE DU FOIE.

Il s'agit là encore d'une technique expérimentale non pas en tant que greffe, mais en tant que thérapeutique possible des foies métastatiques.

La première tentative a été réalisée par DEMIRLEAU (136) en 1964 le malade étant décédé en post-opératoire immédiat de fibrinolyse (métastases d'origine sigmoïdienne). Le cas de MOORE (in 435) est différent dans la mesure où le malade avait subi une greffe orthotopique pour un néoplasme présumé primitif : c'est l'autopsie au 11^e jour qui rectifia le diagnostic étiologique en mettant en évidence un néoplasme sigmoïdien.

La troisième greffe enfin a été réussie par WILLIAMS, le rejet ayant été contrôlé, mais le malade est mort au 6^e mois de généralisation métastatique, des métastases ayant été retrouvées

dans les os mais aussi au niveau du foie transplanté (in 231).

L'immunodépression que l'on contrôle déjà bien imparfaitement dans le cadre des greffes habituelles, vient, en cas de greffe pour métastases hépatiques, interférer sur un terrain immunologique déjà perturbé. On peut se demander d'ailleurs, si l'on considère le cas de WILLIAMS, si cette immunosuppression n'aurait pas entraîné un phénomène de facilitation. Beaucoup d'obstacles restent à franchir.



“S’endormir dans les routines, est un grand danger pour les chimiothérapeutes, mais ils doivent se souvenir que les rêves, et les cauchemars sont aussi des formes de sommeil.

CL. AMIEL (18)

5. LA CHIMIOThERAPIE.

Devant le faible nombre de métastases hépatiques chirurgicalement curables, la nécessité d'un traitement médical par chimiothérapie s'impose donc bien souvent. Cette chimiothérapie "doit cesser d'être une thérapeutique 'artistique', menée sans guide scientifique, homéopathique, c'est-à-dire psychothérapique, comme elle l'était jadis, d'être un recueil de recettes de cuisine, comme elle l'est trop souvent aujourd'hui, car elle est trop dangereuse pour cela et elle peut faire autre chose." (MATHE 315). Elle s'appuie en effet de plus en plus sur une meilleure connaissance de la physiopathologie cancéreuse et des drogues utilisées.

On admet actuellement qu'il faut l'utiliser conjointement aux autres méthodes d'éradication tumorale, chirurgicales ou radiothérapiques. On insiste en particulier sur l'intérêt de la "chirurgie de réduction du volume tumoral", préchimiothérapique, ne laissant alors que de petites lésions tumorales à la chimiothérapie.

A. GENERALITES.

Nous avons vu au chapitre de physiopathologie que les cellules tumorales, tout comme les cellules normales, prolifèrent selon un cycle comportant quatre stades : les phase G1 de repos postmitotique, la phase *f* de synthèse de l'ADN, la phase G2 prémitotique et enfin la phase M correspondant à la mitose. La durée des phases est variable d'une cellule à l'autre et les cycles cellulaires ne sont pas synchronisés. Un certain nombre de cellules en outre, sont hors du contingent prolifératif. : au stade Go. Quelques une d'entre elles peuvent rentrer dans le cycle, les autres mourront.

Les drogues sont variées et peuvent agir à différents niveaux du cycle cellulaire. On distingue ainsi :

- les agents alkylants tels le cyclophosphamide (Endoxan), l'ifosfamide (Holoxan), le chlorambucil (chloraminophène) ainsi que de nombreux autres. Ces substances sont actives sur toutes les cellules quelle que soit leur phase cinétique mais surtout sur celles qui ont un cycle long.

- les antimétabolites tels l'améthoptérine (Méthotrexate), l'azathioprine (Imurel), le 5-fluorouracile (5 FU) ... Ce sont des drogues qui agissent par interférence avec la biosynthèse de l'ADN ou de l'ARN en l'inhibant par antagonisme ou par substitution : le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique tandis que le 5 FU est un analogue des pyrimidines. Elles ont une action sur les cellules en phase *f* .

- les poisons du fuseau, dérivés de la colchicine, podophyllotoxine VM 26, Vinblastine (Velbé) ... bloquent les cellules à la phase M du cycle.

- les antibiotiques antimitotiques tels la rubidomycine ou la bléomycine inhibent aussi la synthèse des acides nucléiques.

Il existe d'autres drogues mais elles sortent largement du cadre actuel de la chimiothérapie des métastases d'origine colo-rectale.

L'étude des courbes de survie des cellules soumises à différentes drogues cytotoxiques a permis de distinguer :

- *les agents "cycle-dépendants"* qui agissent exclusivement sur les cellules dans le cycle et indépendamment de toute phase : ils détruisent exponentiellement les cellules en fonction de l'accroissement de la dose. (5 FU - Endoxan).

- *les agents "phase-dépendants"* qui agissent exclusivement sur les cellules qui se trouvent dans une phase particulière du cycle cellulaire : G1, S, G2 ou M : ils détruisent exponentiellement les cellules, mais seulement jusqu'à une certaine dose au-delà de laquelle le pourcentage de cellules tuées n'augmente plus. (Méthotrexate).

On distingue, selon le stade des cellules au sein du cycle, trois compartiments dont les proportions respectives expliqueront l'efficacité plus ou moins grande de la chimiothérapie.

- le 1er compartiment est celui des cellules en cours de division, compartiment le plus sensible à la chimiothérapie quand celle-ci est utilisée de façon optimale.

- le 2ème compartiment est celui des cellules temporairement quiescentes, susceptibles de retourner dans le 1er compartiment à tout moment. Il est partiellement voire complètement insensible aux drogues cytotoxiques.

- le 3ème compartiment est celui des cellules qui ont perdu leurs capacités prolifératives de façon définitive et de ce fait toute sensibilité à la chimiothérapie. (SCHABEL 417).

Normalement, la destruction des cellules d'un compartiment exerce un appel qui incite à la division les cellules des compartiments situés en amont, mais ce mécanisme de réparation et de régulation des populations cellulaires n'est pas toujours parfait dans les populations tumorales. Le rôle de la chimiothérapie est d'épuiser par des appels successifs, imparfaitement compensés, le compartiment des cellules souches cancéreuses.

Ceci explique que les drogues seront d'autant plus actives qu'il s'agira de petites tumeurs à développement rapide ce qui n'est malheureusement pas le cas habituel des métastases hépatiques puisque l'index de marquage à la thymidine tritiée, précurseur de l'ADN, peut tomber de 30 % pour certains lymphosarcomes à 4,5 % dans certains cancerscoliques. (MATHE 316).

Les insuffisances de la chimiothérapie sont en effet nombreuses et expliquent la réticence de certains à user de cette arme thérapeutique :

- **Les effets objectifs** sont souvent difficiles à apprécier. Certains auteurs ont utilisé les scintigraphies successives pour suivre l'évolution des métastases sous chimiothérapie (WITEK 482) tandis que d'autres ont eu recours à la chirurgie : laparotomies de "second look" voire "third look" (ANSFIELD 22) ce qui est tout de même bien lourd. Par ailleurs la chimiothérapie entraîne des améliorations subjectives bien plus qu'objectives à l'analyse délicate.

- **la toxicité** est également une des grosses lacunes de cette méthode car l'action des drogues cytotoxiques n'est en rien spécifique. La toxicité hématologique va de pair avec l'administration de pratiquement toutes les drogues sans être liée à l'efficacité potentielle du traitement. L'intensité de cette toxicité générale est variable d'une drogue à l'autre, conditionnée par la nature de la drogue, par l'état général du malade et dépendante des traitements antérieurement appliqués ; elle demandera à être régulièrement contrôlée pour adapter les doses des drogues.

Cette toxicité peut s'appliquer également sous la forme d'une **immunosuppression**. En cas de croissance tumorale peu ou pas modifiée par la chimiothérapie qui entraîne par ailleurs, de par son retentissement sur l'état nutritionnel de ces malades, une immunosuppression, on observe

alors, par l'intrication de ces trois facteurs, une situation rapidement irréversible. Pour SUGAR-BAKER on a tout lieu de redouter que cette immunosuppression puisse favoriser la croissance tumorale en même temps que diverses complications infectieuses dont certaines dues à des organismes habituellement non pathogènes tels les virus herpétiques ou à inclusions cytomégaliqes. Inversement une immunorestauration ou de façon plus générale l'immunocompétence permet une meilleure efficacité de la chimiothérapie ce qui explique les essais actuels d'administration de BCG pour augmenter le taux de réponse à la chimiothérapie.

— **La durée d'administration des drogues** représente un problème non encore résolu : lorsqu'une rémission complète a été obtenue, le risque de récurrence reste important car, outre la destruction d'une masse tumorale importante et la "fibrose cicatricielle" il persiste un certain nombre de cellules tumorales en phase Go. Inversement il est des rémissions incomplètes induites par de nombreux facteurs de chimiorésistance qui peuvent faire discuter l'arrêt ou la modification du protocole chimiothérapique.

Du fait de ces difficultés on a été amené à étudier les interactions des drogues entre elles et en fonction du terrain (FOCAN 173). Il en a été déduit que les **chimiothérapies modernes** seront :

- **discontinues** pour permettre une restauration des populations de cellules normales, hématopoïétiques par exemple, tandis que le capital des cellules souches cancéreuses sera réduit par chaque cure.

- **de longue durée**, car au-delà d'une action immédiate de destruction des cellules cancéreuses en voie de division, elle aura ainsi une action à long terme sur le recrutement, la destruction et l'épuisement par paliers successifs du capital de cellules souches malignes.

- **d'association séquentielle** par drogues associées selon une séquence optimale, combinaison d'agents qui agissent à des phases différentes du cycle cellulaire voire même composés d'un premier agent qui tente de synchroniser les cellules puis d'autres qui les détruisent. (AMIEL 19).

De toute façon, ces recherches sont encore pour la plupart du domaine de l'expérimentation et sont responsables du fait que "la chimiothérapie tue plus de malades qu'elle n'en guérit" (MATHE 315), mais on peut en espérer un bénéfice certain.

Il existe différentes modalités d'administration de la chimiothérapie, en particulier pour les métastases hépatiques, et nous allons les envisager successivement.

B. LA CHIMIOThERAPIE SYSTEMIQUE.

Connues depuis plus de trente ans les drogues cytotoxiques n'ont été véritablement utilisées pour traiter les métastases hépatiques que depuis vingt ans avec l'apparition du 5 Fluoro-Uracile. Le 5 FU est en effet le traitement actuel de base, la cyclophosphamide ayant été infiniment moins utilisée.

Le schéma initial proposé par CURRERI et coll. en 1958 : 15 mg/kg/j (500 à 600 mg/m²/j) pendant 5 jours, suivi de 7,5 mg/kg/ (250 à 300 mg/m²) tous les 2 jours, jusqu'à toxicité, a ultérieurement été considéré comme trop toxique. ANSFIELD (23) a donc proposé en 1964 de réduire la dose à 12 mg/kg/j (420 à 480 mg/m²/j) pendant 4 ou 5 jours, suivie de 6 mg/kg (210 à 240 mg/m²) tous les 2 jours jusqu'à l'apparition d'une légère toxicité. Des études plus récentes ont montré que la dose de 500 à 600 mg/m², une fois par semaine, par voie intraveineuse, était aussi efficace que le schéma classique (JACOBS 240). LEONE (277) quant à lui préfère une

dose de 15 mg/kg deux fois par semaine jusqu'à l'apparition de signes d'intoxication, c'est à dire vers les 4^e - 6^e séances puis, après l'amélioration hématologique, on reprend la cure à la dose de 15 mg/kg/semaine.

Les divers traitements dont nous venons de parler sont administrés en injections intra-veineuses rapides. Les perfusions en plusieurs heures sont moins toxiques mais les études cliniques sont contradictoires en ce qui concerne la modification éventuelle de l'index thérapeutique et elles imposent en pratique une hospitalisation. Les perfusions sont donc quasi-abandonnées au profit des injections intraveineuses, voire même au profit de l'administration orale. LAHIRI (267) prône la dose de 15 mg/kg/j pendant 6 jours avec une dose maxima de 1 g/j puis une dose hebdomadaire de 15 mg/kg. Il conseille l'ingestion, non pas sous forme de comprimés, mais sous forme liquide en diluant les ampoules IV habituelles dans un peu d'eau : la concentration sanguine serait supérieure après l'absorption intestinale. Pour HAHN et MOERTEL (206) au contraire la voie orale est nettement inférieure à la voie intraveineuse du fait des grosses variations individuelles de concentration sanguine du 5 FU et les résultats sont de ce fait médiocres.

Outre le 5 FU, il est fait de nouveaux essais avec la cyclophosphamide administrée de façon intermittente à forte dose dont les résultats seraient intéressants.

Cette chimiothérapie systémique est instituée plus ou moins tôt après la chirurgie puisque ARIEL (29) la débute dès les 5-7ème jours post-opératoires tandis qu'ANSFIELD et coll. (295) préfèrent attendre 4 à 5 semaines. En théorie ces cures devraient être poursuivies régulièrement mais l'analyse des statistiques montre que la plupart des malades n'en reçoivent guère plus de deux ou trois soit parce qu'ils sont à un stade terminal, au-delà de toute thérapeutique, soit du fait d'une chimiorésistance qui fait arrêter le traitement, soit enfin parce que le malade refuse de poursuivre le traitement à cause de sa toxicité.

Cette toxicité de la chimiothérapie en est l'inconvénient majeur malgré l'aménagement des protocoles pour la diminuer le plus possible sans altérer l'efficacité thérapeutique.

- Toxicité hématologique que l'on retrouve dans 10 à 30 % des cas sous forme de leucopénie inférieure à 3000 leucocytes et/ou thrombopénie inférieure à 75000 plaquettes. Au-delà de ce seuil, il faut arrêter temporairement la chimiothérapie et attendre la restauration des lignées sanguines, quitte à diminuer les doses si cette toxicité hématologique se reproduit facilement.
- Toxicité gastro-intestinale, particulièrement mal supportée par les malades, et qui se manifeste dans 30 à 50 % des cas, sous forme de diarrhée, de stomatite, de vomissements ou de nausées. Les pharyngites ou oesophagites sont plus rares.
- L'alopecie est retrouvée dans 20 % des cas, les dermatites nettement moins souvent.

CAPPELAERE (93) signale que la tolérance individuelle peut être améliorée par un régime alimentaire composé de riz, de lait et de fromages.

Sur une série de 428 patients traités pendant une à cinquante quatre périodes thérapeutiques mensuelles et dont les résultats étaient analysables, ANSFIELD (22) estime à 5 voire 7,5 % le nombre de décès imputables au 5 FU après un protocole "lourd". Il souligne qu'ils sont en relation directe avec l'importance de l'envahissement métastatique et que la présence d'un ictère doit faire récuser toute chimiothérapie. JACOBS et coll. (240), dans une série plus récente sous protocole allégé retrouve malgré tout une toxicité globale de 85 % et une mortalité imputable à la chimiothérapie de 2 %.

AUTEURS	REF.	ANNEE	NOMBRE DE CAS	STADE SELON KARNOFSKY			TOTAL
				I A	I B	I C	
ANSFIELD	22	1962	115	N.P.	15,6	N.P.	15,6
RAPOPORT	390	1970	44	N.P.	11,4	N.P.	11,4
JACOBS	240	1971	130	13,1	10,8	1,5	25,4
LAHIRA	267	1971	14	N.P.	N.P.	N.P.	78
ARIEL	29	1972	12	N.P.	10	N.P.	10
LEONE	277	1974	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	25

TABLEAU 1

Résultats de la chimiothérapie systémique

L'appréciation des résultats est donc difficile puisque les améliorations que peut entraîner la chimiothérapie sont souvent très subjectives. Plusieurs auteurs ont tenté de codifier les critères d'appréciation en cherchant à s'appuyer le plus possible sur les critères objectifs. ARIEL (29) élargit même cette analyse des résultats en posant l'équation :

$$\text{Résultat} = \frac{\text{Survie} + \text{Réponse au traitement (Subjective et objective)}}{\text{Risque} + \text{Traumatisme} + \text{Coût}}$$

ce qui permet par exemple d'opposer la chimiothérapie systémique dont le bénéfice est souvent modeste mais dont le risque, le traumatisme et le coût sont minimes si on les compare à ceux d'une hépatectomie. Cette équation est en fait peu utilisable dans la mesure où les indications sont très différentes d'une méthode à l'autre. Aussi s'en tient-on habituellement aux critères de KARNOFSKY (249) qui distingue :

– **Catégorie I** : Bénéfice clinique s'appuyant sur une amélioration objective de tous les critères mesurables de la maladie :

Stade I_A : Amélioration subjective très nette et objective de l'ordre de 25 à 50 % pendant 1 mois au moins.

Stade I_B : Amélioration plus nette encore avec regression d'au moins 50 % des critères mesurables de la maladie, le malade étant capable de reprendre ses activités habituelles.

Stade I_C : Disparition de toutes les manifestations subjectives et objectives de la maladie pendant un an au moins.

– **Catégorie II** : Arrêt ou ralentissement de l'évolution de la maladie, sans évidence nette d'amélioration tant subjective qu'objective. En dehors de la durée de la survie, qui est très sujette à caution, il n'existe pas d'autres critères d'appréciation.

On constate donc, en se référant au tableau 1, que les résultats globaux de la chimiothérapie systémique oscillant entre 10 et 25 % hormis la petite série de LAHIRI qui obtient 78 % de bons résultats, ce qui est d'autant plus paradoxal que le 5 FU était administré per os. Les résultats positifs qui se prolongent au-delà d'un an sans poursuite évolutive apparaissent exceptionnels (1,5 %). Si l'on se réfère aux seules survies, la fourchette va de 8,5 mois pour RAPOPORT (390) à 12 mois pour ARIEL (29) hormis le résultat isolé de LAHIRI qui obtient une survie médiane (50 % de survivants) de 19 mois. Sur 12 cas, ARIEL signale 2 survies à 32 et 25 mois, LAHIRI 3 survies supérieures à 3 ans sur 14 cas. Globalement néanmoins, les survies n'apparaissent que peu augmentées par rapport à l'évolution spontanée des métastases.

ARIEL a également montré que seules les métastases hépatiques n'envahissant que faiblement le foie (moins de 10 % du parenchyme) avaient une survie améliorée, les formes plus importantes paraissant inchangées. Ceci pourrait faire discuter l'abstention dans ces formes avancées : il faut mettre en balance les avantages minimes (effet antalgique rapide mais transitoire : 2 à 3 semaines après chaque cure) et les inconvénients fréquents par mauvaise tolérance des drogues, ce qui est souvent difficile.

Comme nous venons de le voir, la chimiothérapie était jusqu'à maintenant l'apanage habituel des formes très évoluées, métastases plus souvent métachrones que synchrones, ce qui rend caduque toute appréciation objective des résultats. C'est pourquoi avant de condamner définitivement la chimiothérapie systémique, il faut attendre les résultats portant sur des séries plus sélectionnées et sous protocoles plus "modernes". (241) Il semble justifié également d'arrêter toute chimiothérapie qui n'entraîne pas d'amélioration au bout d'un à deux mois d'application.

C. LA CHIMIOTHERAPIE LOCOREGIONALE.

Ainsi, à l'heure actuelle, la chimiothérapie systémique se révèle souvent incapable d'améliorer le confort et la survie des porteurs de métastases si ce n'est le contraire. On peut imaginer trois raisons principales à cette insuffisance :

1) Certaines cellules normales, des lignées myéloïdes, érythroïdes ou de l'épithélium intestinal, se divisent plus rapidement que la plupart des cellules cancéreuses et sont de ce fait plus vulnérables aux mêmes concentrations médicamenteuses. Cette toxicité oblige donc à diminuer les doses en deçà de leur efficacité optimale.

2) Les cellules quiescentes peuvent le rester longtemps, au-delà des cures de chimiothérapie systémique qui, comme nous l'avons vu, sont le plus souvent assez brèves.

3) Enfin, les cellules néoplasiques peuvent être logées au sein du centre nécrotique des métastases par exemple, zone où la concentration de la drogue cytolytique sera insuffisante pour être active.

De ce fait, pour diminuer la toxicité des médicaments anticancéreux et pour augmenter leur activité sur les tissus tumoraux a-t-on fait appel à des artifices techniques qui augmentent le gradient de concentration de la drogue entre la région intéressée et le reste de l'organisme :

— La perfusion régionale isolée, instituée pour la première fois par KLOPP (260) dans le traitement des cancers ORL (1950) et qui a été développée pour traiter les cancers des membres, la drogue étant retirée par un système de circulation extra corporelle CREECH auquel se prête mal le foie.

— L'infusion artérielle de longue durée a été utilisée par SULLIVAN (446) en 1959 pour la première fois dans le traitement des métastases hépatiques : il pensait, par ces infusions de longue durée, dépasser le temps de doublement des cellules tumorales et en atteindre ainsi le maximum au moment où leur division les rend sensible à la chimiothérapie. On estime actuellement que la durée minimale d'infusion devrait être de 6, 12, 18 mois et peut-être davantage mais nous verrons les difficultés pratiques que cela entraîne.

L'étude des concentrations des drogues dans la circulation systémique après infusion hépatique a permis de montrer que la chimiothérapie loco-régionale permettait d'utiliser des doses cinq fois moindres pour le même résultat et que l'on pouvait donc, pour obtenir une efficacité plus grande, augmenter massivement les doses intrahépatiques en limitant énormément les risques de toxicité générale. Et ceci, d'autant plus facilement que le foie métabolise en grande partie ces drogues cytotoxiques.

Pour augmenter encore la concentration intrahépatique tout en évitant le passage du produit dans la grande circulation, ROUSSELOT (407) avait mis au point une technique de blocage cave par sonde à double ballonnet, mais il ne semble pas avoir été donné suite à cette technique compliquée.

Anatomiquement on constate une nécrose extensive du tissu tumoral avec distorsion des cellules néoplasiques, aboutissant à des lésions fibreuses cicatricielles, "ridées", à l'emplacement des métastases antérieures (128) tandis que le parenchyme hépatique adjacent est pratiquement normal.

a) Les examens et les soins pré-opératoires :

L'expérience a montré qu'il était nécessaire de s'entourer de

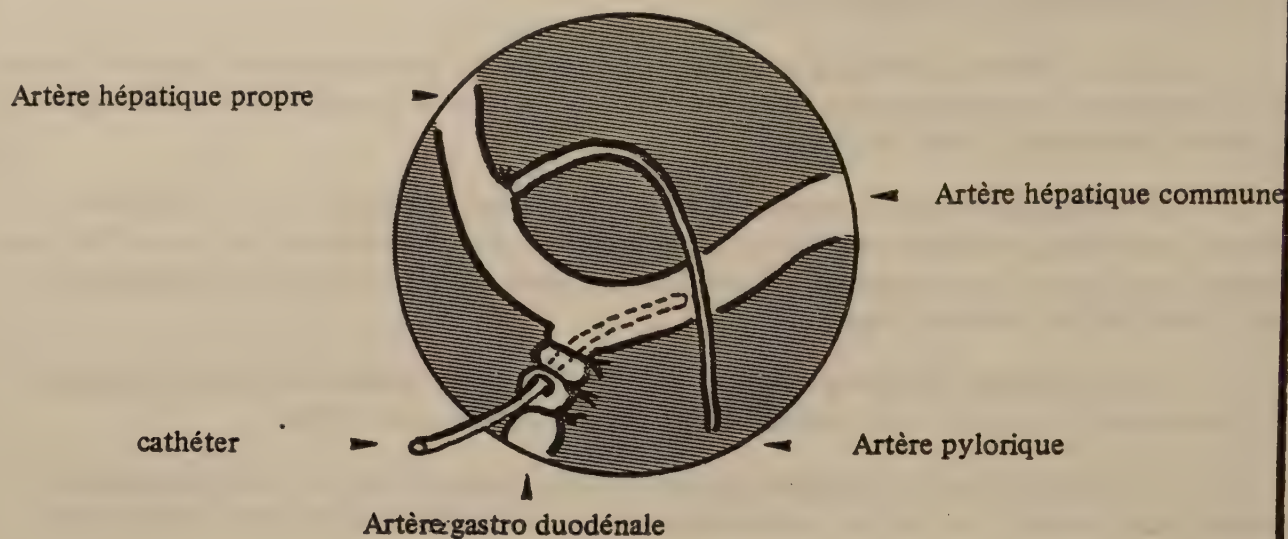


FIGURE 1 : Cathétérisme classique "a retro" de l'artère hépatique, à partir de l'artère gastro-duodénale (d'après WATKINS).

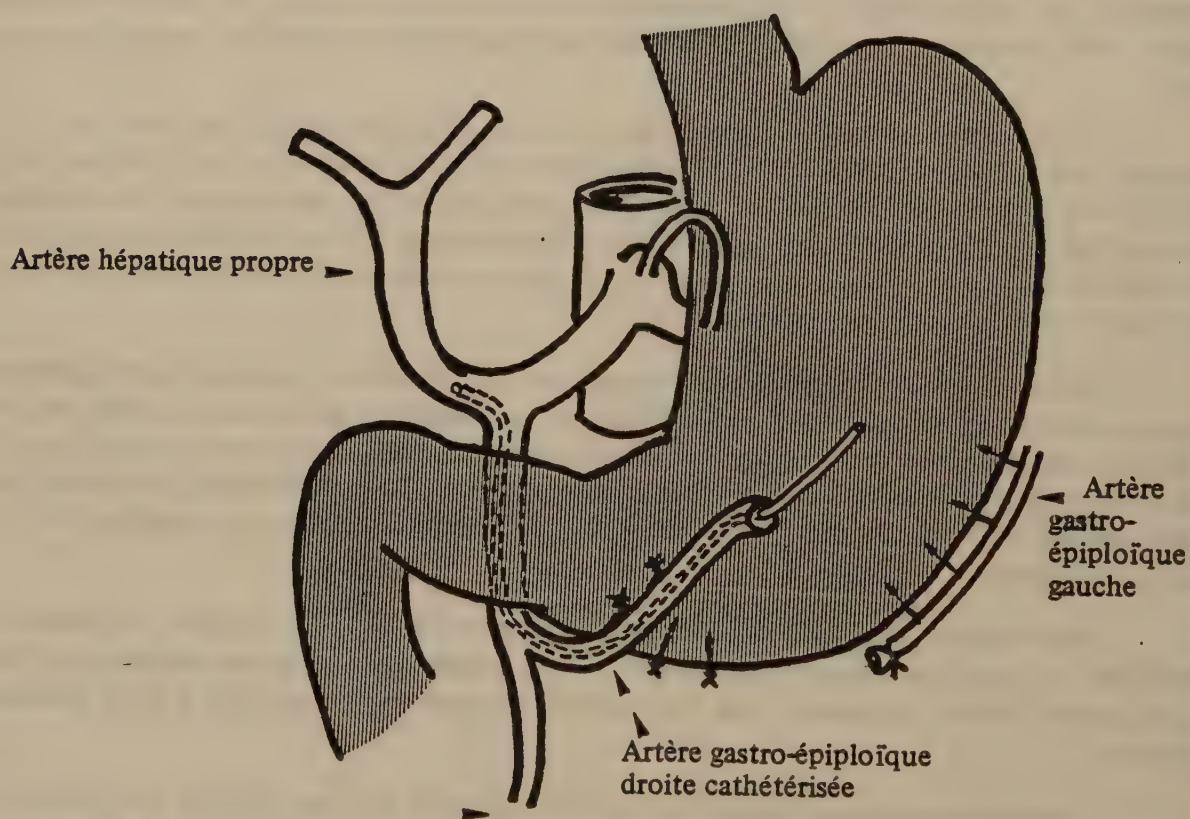


FIGURE 2 : Cathétérisme de l'artère hépatique après libération de l'artère gastro-épiploïque droite, selon la technique de MILLER.

précautions avant de réaliser une infusion de longue durée si on la voulait efficace et aussi peu traumatisante que possible. Outre le bilan classique général et hépatique, il est impératif de réaliser une artériographie coeliaque et mésentérique pour étudier les variations éventuelles de la vascularisation hépatique.

MURRAY-LYON (340) prépare ses malades avec des perfusions de glucosé hypertonique, avec de l'insuline pour charger le foie en glycogène tandis que STEHLIN et BLOOMENTHAL font systématiquement des injections intramusculaires de 40 mg/jour de vitamine K en pré-opératoire.

Enfin, KHAZEI (253) insiste sur les précautions d'asepsie très rigoureuses qu'il faut prendre : il fait une préparation cutanée de plusieurs jours à base de Hexachlorofène et de protection par champ collant stérile.

b) Technique de mise en place des cathéters :

Par Laparotomie :

L'incision sera habituellement longitudinale médiane sus ombilicale prolongeant celle que l'on utilise pour traiter le cancer primitif. WATKINS préfère une incision transverse permettant un accès latéral aisé sur le tronc coeliaque et l'artère hépatique. On respectera si possible le ligament rond pour pouvoir éventuellement s'en servir en le reperméabilisant. On fera également un bilan aussi précis que possible des métastases hépatiques.

• *Cathétérisme artériel en situation classique :*

On repère le tronc coeliaque et l'artère hépatique par leur "thrill" en sachant qu'ils peuvent être refoulés par une hépatomégalie importante.

La technique de WATKINS (253) est la plus simple, consistant en la dissection de l'artère gastroduodénale au bord supérieur du pancréas sur plusieurs centimètres. Après avoir ligaturé cette artère en aval et ses collatérales, on pratique une courte artériotomie à environ 2 cm de son départ sur l'artère hépatique, sous couvert d'un clampage d'amont, puis on introduit le cathéter que l'on dirige soit vers le pédicule hépatique, soit "a retro" en direction du tronc coeliaque. Cette introduction "a retro" (figure 1) devrait théoriquement assurer une meilleure répartition du médicament dans le lit vasculaire en raison des turbulences créées dans le courant sanguin, alors que le placement dans le sens du courant ne modifierait pas le flux laminaire. Il faut introduire le cathéter sur 25 mm environ puis on le fixe par deux ligatures sur l'artère gastro-duodénale, la ligature la plus distale de façon modérée et la proximale de façon très serrée afin d'éviter la nécrose de la paroi source de déplacement secondaire et d'accidents hémorragiques. Le cathéter est alors extériorisé par un trajet en baïonnette dans la région de l'hypocondre droit, proche du rebord costal afin d'éviter des mouvements douloureux lors de la respiration. On l'amarre ensuite doublement à la peau par mesure de sécurité.

La technique de MILLER (327) suivie par ROMIEU utilise l'artère gastroépiploïque droite qui peut être libérée de la grande courbure sur une longueur suffisamment grande pour l'amener à la peau. On introduit le cathéter que l'on dirige vers le pédicule hépatique par l'intermédiaire de l'artère gastro-duodénale. Il semble y avoir ainsi des risques d'hémorragie moindres lors du retrait du cathéter, et cette technique rend de grands services dans les grosses hépatomégalies lorsque l'abord de l'artère hépatique est malaisé (figure 2).

• *Cathétérisme en situation artérielle complexe :*

Etant donné la grande variété de la vascularisation artérielle, les techniques précédentes peuvent se révéler insuffisantes. Il sera parfois nécessaire de placer deux cathéters, l'un pour le foie gauche, l'autre pour le foie droit lorsque leurs branches artérielles partent d'une origine différente,

sur l'artère mésentérique supérieure, sur l'artère coronaire stomacique, parfois même directement sur l'aorte. Parfois pour éviter la pose de deux cathéters, on est obligé de lier l'artère splénique, par où l'on introduit le cathéter, et de lier les artères coronaires stomacique, pylorique et gastro-duodénale.

Enfin WATKINS et coll. (254) ont décrit plusieurs techniques de transposition vasculaire avec anastomose terminoterminal entre l'artère gastro-duodénale et une artère hépatique née de l'artère mésentérique supérieure, ou entre l'artère splénique et une artère hépatique gauche aberrante par exemple. Nous ne nous y arrêtons pas, car non seulement il s'agit de techniques difficiles, apparemment démesurées par rapport à l'affection traitée, mais les résultats sont souvent nuls, ces vaisseaux transposés se thrombosant rapidement et facilement d'autant plus qu'ils sont infusés avec des drogues malgré tout agressives.

● *Cathétérisme artériel impossible :*

Si dans la grande majorité des cas, le cathétérisme artériel est réalisable, il n'en reste pas moins que cela est parfois impossible en raison d'une hépatomégalie trop importante, rendant l'accès au hile hépatique dangereux, ou d'une anatomie vasculaire incompatible. Il n'est pas exceptionnel de rencontrer une thrombose de l'artère hépatique ou de l'une de ses branches, ou une sténose artérioscléreuse serrée rendant le cathétérisme impossible. Il est alors deux possibilités :

Le cathétérisme portal : après avoir faufile une bourse à la face antérieure du tronc porte on pratique une courte phlébotomie par laquelle on introduit le cathéter que l'on fixe là encore par une double ligature. On peut également utiliser une veine iléale (403) ou, comme le recommande BOURGEON (63), la veine mésentérique inférieure qui se prête bien au cathétérisme.

Le cathétérisme portal par reperméabilisation de la veine ombilicale a été proposé par GONZALEZ en 1959 pour réaliser des portographies et a été utilisé pour les infusions à partir de 1964 (BURLIU 83 - STORER 440). Comme nous l'avons déjà vu au chapitre des moyens diagnostiques, cette reperméabilisation n'est pas toujours possible mais elle serait plus fiable que l'abord direct du tronc porte. En effet, l'un des inconvénients majeurs des cathétérismes portaux est la survenue quasi-inévitable de thrombose, relativement précoce, et les infusions ne peuvent qu'exceptionnellement dépasser six semaines. Le plus gros reproche que l'on puisse faire à l'utilisation de la veine ombilicale est la mauvaise répartition des drogues infusées puisque le cathéter débouche au niveau du sinus de REX et irrigue donc essentiellement le foie gauche (ARIEL 30).

Si la majorité des auteurs utilisent la voie veineuse à défaut d'avoir pu se servir du réseau artériel, il en est quelques uns qui font des infusions portales de première intention (BOURGEON, HUYS 234) mais comme nous le constaterons les résultats apparaissent plutôt médiocres.

Il est enfin possible de réaliser un cathétérisme mixte, BOURGEON utilisant l'artère gastro-duodénale et la veine mésentérique inférieure à cette fin.

Quoiqu'il en soit, que le cathétérisme soit artériel ou portal, il est important de vérifier la distribution du produit qui sera infusé, ce pourquoi il est indispensable d'effectuer un contrôle à l'aide de colorants. Certains utilisent le cathéter pour réaliser en per-opératoire des artério- ou portographies, mais la plupart en fait vérifient "de visu" l'imprégnation du foie par le colorant injecté : patent blue, bleu Evans ou surtout une solution de Fluorescéine à 5 % additionnée de 0,5 % de bicarbonate de soude (BIERMAN) mais qui nécessite l'utilisation d'une lampe de WOOD après avoir fait l'obscurité. En cas d'imprégnation dans des organes adjacents il faut compléter le cathétérisme par des ligatures vasculaires supplémentaires. L'intérêt de la fluorescéine est d'être alors immédiatement réutilisable à l'inverse des autres colorants qui teintent plus durablement le foie.

En plus de l'élément qualitatif, les colorants peuvent fournir des renseignements quantitatifs : la rapidité de coloration de la tumeur par rapport aux tissus qui l'entourent témoigne de son degré de vascularisation et permet de prévoir l'efficacité du traitement.

Enfin, il faut insister sur le fait que le cathéter doit être immédiatement branché sur un flacon de perfusion d'attente à base de sérum glucosé hépariné afin d'éviter toute thrombose.

Cathétérisme à distance par la méthode de SELDINGER. :

La technique de SELDINGER (421) permet de mettre en place des cathéters par voie transcutanée. Cette possibilité a été exploitée par différents auteurs soit à partir de l'artère fémorale (ARIEL et PACK 28), soit à partir de l'artère scapulaire inférieure (DUBOURG et BRICAUD) soit, et surtout, à partir de l'artère humérale gauche (BYRON 86, BRENNAN 72). Le cathéter est le plus souvent donc, introduit par voie humérale, sous anesthésie locale, ou, plus volontiers sous anesthésie générale. Sa bonne mise en place est contrôlée sous écran radioscopique. La plupart des auteurs le laissent en place une quinzaine de jours, mais d'autres (72) font état de cathéters maintenus pendant sept mois sans aucune complication. L'inconvénient majeur en est que, n'ayant aucun contrôle visuel du foie, l'on n'est pas certain que celui-ci soit infusé de manière homogène, non seulement en raison du placement centripète du cathéter mais aussi à cause de nombreuses variantes artérielles. Enfin, il n'est jamais possible de placer le cathéter suffisamment loin dans l'artère hépatique pour éviter qu'une grande partie de l'infusât ne s'écoule dans le territoire des artères gastro-duodénales et pyloriques. FRECKMAN (182), à défaut de toujours pouvoir cathétériser l'artère hépatique, se contente de le laisser en place l'extrémité du cathéter à l'origine du tronc coeliaque ou de la mésentérique supérieure.

Néanmoins, malgré ses défauts, le cathétérisme transcutané est intéressant lorsqu'on ne peut traiter en un temps le cancer primitif et les métastases hépatiques du fait de l'état général du malade.

c) L'appareillage nécessité par l'infusion artérielle hépatique :

Les cathéters ont d'abord été des sondes urétérales, puis ont été en polyéthylène. Actuellement tout le monde s'accorde à reconnaître que les cathéters les plus satisfaisants sont en Teflon d'environ 1 mm. de calibre externe.

L'infusion médicamenteuse doit se plier à un impératif : la pression du liquide infusé doit être supérieure à la pression artérielle. Par ailleurs elle doit tenir compte du confort du malade et lui permettre le maximum d'autonomie :

— La méthode dite "par gravité" a été la première employée, la plus simple et la moins onéreuse. Les flacons de perfusion sont suspendus à trois mètres au dessus du plan du lit, le volume de liquide perfusé est de l'ordre d'un litre par jour. L'utilisation d'une tubulure souple, suffisamment longue, laisse au malade une autonomie qui lui permet de se déplacer dans une chambre d'hospitalisation. Mais avec une telle technique, le débit ne peut être contrôlé avec précision car il varie en fonction des modifications de la tension artérielle, et l'existence d'une hypertension artérielle rend son emploi impossible.

— Les pompes permettent un débit constant, insensible aux variations tensionnelles ; il en existe de très nombreux types (in thèse MORGENTHALER 333) mais comme il s'agit d'un matériel important elles maintiennent le malade à l'hôpital.

— Les systèmes miniaturisés ont été mis au point pour rendre au malade son autonomie : seringues portables, pompes miniatures et surtout actuellement, le chronofuseur de WATKINS qui tout en étant léger (340 g), possède une réserve de drogue de 4-5 jours et dont le mouvement

d'horlogerie demande à être remonté toutes les douze heures. L'inconvénient majeur de ces systèmes en est le prix qui est élevé.

Pour éviter les risques non négligeables, (hormis dans les systèmes miniaturisés) d'embolie gazeuse, si le soluté d'infusion vient à manquer, il faut utiliser le système de double flacon, le deuxième flacon mis en série ne devant jamais se vider pour éviter ainsi toute aspiration d'air.

d) Choix du médicament et dose :

Les modalités de mise en place d'un cathéter sont relativement stéréotypées, mais il n'en est pas de même de la conduite de la chimiothérapie, les variations pouvant être extrêmes d'un malade à l'autre, d'un auteur à l'autre.

— Le 5 Fluorouracile, pyrimidine fluorée, est de loin la substance la plus employée. Les doses en sont très variables. Si BURROWS (84) réalise des cures à fortes doses (40 mg/kg/j pendant 5 j puis 20 mg/kg/j pendant 10 jours) de nombreux auteurs tels ARIEL (25), WATKINS (471), ANSFIELD (24), ou FISHERMAN (163) font des doses plus modérées : 15 à 25 mg/kg/j, tandis que plus récemment la tendance est à faire de petites doses : 5 à 8 mg/kg/j : PETTAVEL (in 333), RAMMING (386), FLETCHER (171) ou PACK (355). Ces petites doses seraient tout aussi efficaces, sans les inconvénients toxiques des fortes doses.

— Le 5 fluoro 2 deoxyuridine : 5 FUDR, qui serait plus efficace et mieux déttoxiqé par le foie sain que le 5 FU est plus couteux et non admis en France. Les doses habituelles sont de 20 à 25 mg par jour (CADY 90, BURROWS 84, BLOOMENTHAL 425) mais certains utilisent des doses plus faibles de 0,1 à 0,3 mg/kg/j (FORTNER 176, PETTAVEL 409).

— le Méthotrexate est beaucoup moins employé. SULLIVAN (446) ainsi qu'ARIEL (28) l'utilisent à raison de 50 mg/j en association à des injections d'acide folinique réalisées toutes les 6 heures par voie générale qui n'arrivent d'ailleurs pas toujours à en limiter la toxicité.

— Les alkylants (Endoxan) ont été utilisés par BYRON en 1961 à la dose de 30-120 mg/j, mais ils se révèlent instables dans les solutés d'infusion. L'Ifosfamide (Holoxan) à la dose d'1 g/l serait bien toléré et mieux adapté (WICART 478).

— Parmi les autres drogues utilisées, il faut citer des antimétabolites : la cytosine arabinoside (BURROWS), des antibiotiques : la mitomycine (FORTUNY 179), l'actinomycine D (FORTNER après isolation vasculaire du foie 178).

Il apparaît que la relative absence de toxicité et la grande maniabilité des pyrimidines fluorées en font les produits de choix qui doivent être utilisés en premier, tandis que le Méthotrexate pourrait être utilisé comme traitement "de seconde ligne". (364).

e) Début et durée de l'infusion :

Il est souhaitable que l'infusion débute dès la mise en place du cathéter en utilisant pendant les premiers jours du sérum hépariné. A partir du 5e ou 6e jour post-opératoire, une fois passé le risque de complications et alors que les fonctions hépatiques perturbées par l'intervention sont redevenues normales, on peut commencer l'infusion chimiothérapique.

La durée de l'infusion est variable selon les auteurs et les produits utilisés. Selon SULLIVAN elle doit être aussi longue que le "temps de doublement" de la tumeur, pour atteindre la dernière cellule en mitose mais cela est évidemment bien théorique. Du point de vue pratique, il faut poursuivre l'infusion aussi longtemps que possible, sans discontinuer pendant plusieurs mois, l'administration de doses faibles évitant ou limitant un retentissement toxique. En cas de toxicité,

il faut suspendre les drogues cytotoxiques le temps que les fonctions perturbées se restaurent puis reprendre des doses identiques ou parfois plus faibles.

Ce protocole proposé par PETTAVEL ne fait pas l'unanimité, certains auteurs préférant des cures de dix jours par mois, régulièrement répétées. Il est de tout façon essentiel de conserver perméable le cathéter.

En fait, l'analyse des statistiques montre qu'à de rares exceptions près, les infusions durent de 3 à 8 semaines en intraartériel, et 2 semaines au maximum pour les infusions veineuses de même qu'avec la technique de SELDINGER.

Cette chimiothérapie régionale doit s'accompagner d'une surveillance attentive, tant hépatique qu'hématologique, hebdomadaire pour les malades soumis à hautes doses de cytotoxiques, plus espacée pour les autres. Au début, certains font des scintigraphies et artériographies de contrôle, qu'ils répètent au besoin. (471 -90).

Si le cathéter doit être enlevé par suite de complications, ou bien que la chimiothérapie locorégionale est jugée suffisante, le relais est alors habituellement pris au 5 FU par voie systémique, à des doses variables selon les auteurs (90. 386. 24. 51. 455), ou bien au méthotrexate (28).

f) La chimiothérapie régionale et séquentielle :

Au lieu de se contenter d'une chimiothérapie "empirique" KISSEL et BESSOT (259) proposent une chimiothérapie raisonnée, tenant compte des cinétiques cellulaires respectives des tissus cancéreux et normaux intéressés par l'infusion ainsi que des problèmes de dosimétrie des drogues infusées. Dans le but d'obtenir le maximum d'efficacité ils utilisent le 5 FU à la dose de 250 mg par jour, pendant 3 à 5 jours. Cette séquence est suivie ensuite d'une polychimiothérapie comprenant l'infusion d'un alkylant (Thiotépa ou Dégranol 5-25 mg), d'un antifusorial (Velbe 1-5 mg) et d'un antibiotique (Actinomycine D 250-500Y). Ces trois produits sont délivrés successivement pendant une durée de 2 à 3 jours, ensuite une nouvelle séquence de 5 FU est entreprise. Dans les tumeurs du foie dont les cellules ont un cycle relativement long, une cure de chimiothérapie doit s'étaler sur 4 à 8 semaines. Généralement 2 cures espacées de 15 jours à 1 mois sont suffisantes pour obtenir une rémission et une stabilisation des lésions.

g) Complications du traitement par infusion hépatique :

La blessure per-opératoire de l'artère hépatique n'est pas rare, survenant d'autant plus facilement que son accès est rendu difficile par une hépatomégalie importante. WATKINS (471) note cette complication 6 fois sur 195 interventions. On peut y remédier soit par réparation directe (endartériectomie, patch) soit par anastomose avec l'artère splénique que l'on transplante, soit par ligature simple soit enfin par mise en place directe du cathéter dans le segment d'aval. Pour SAEGESSER, on peut éviter ce risque en ne touchant pour ainsi dire pas l'artère hépatique, en se contentant de lier les artères pyloriques et gastro-duodénales.

Lors du cathétérisme portal, les accidents sont exceptionnels si l'on exclut la rupture de petites branches iléales d'entrée du cathéter, ce qui rend l'utilisation de la veine mésentérique inférieure préférable.

Quant à la reperméabilisation de la veine ombilicale, elle expose au risque de perforation de la veine porte dans la région du recessus de Rex, complication grave et non exceptionnelle.

Les complications post-opératoires

Elles sont beaucoup plus fréquentes que les précédentes et sont à mettre au passif de la méthode.

. La thrombose de l'artère hépatique est de beaucoup la complication la plus fréquente et aussi la plus ennuyeuse, puisqu'elle implique l'interruption du traitement. Elle se voit dans 10 à 20 % des cas (471 -333). Si nous avons vu lors du chapitre de la désartérialisation hépatique, que la ligature de l'artère hépatique entraînait une mortalité assez élevée, la thrombose de celle-ci, par contre n'entraîne que peu de risques mortels, surtout si elle est tardive, du fait des voies de suppléance. Rien malheureusement ne permet d'éviter à coup sûr cette complication : une technique bien rodée en diminue le risque, mais il n'est pas certain que l'héparine, souvent ajoutée au soluté de l'infusion, joue un rôle favorable. Il semblerait qu'un débit de l'infusion de 1000 à 1500 centimètres cubes par jour pendant les premiers jours soit capable de diminuer ce risque de thrombose. Il a été décrit des reperméabilisations de l'artère thrombosée (333) ce pourquoi il ne faut pas enlever trop hâtivement le cathéter : l'infusion doit être arrêtée, le cathéter rempli d'héparine et 3 à 4 semaines plus tard on procède à un nouvel essai d'infusion après contrôle artériographique.

. Le déplacement du cathéter survient au 2ème rang, dans 8 % des cas, soit spontanément, soit par arrachement. Un meilleur amarrage du cathéter préviendrait cette complication.

. L'occlusion du cathéter est la règle si l'on arrête l'infusion plus de 24 heures, le reflux sanguin entraînant la formation d'un caillot. Cet inconvénient peut être corrigé en s'aidant de la pression d'une seringue à faible calibre (héparine).

. L'embolie gazeuse se voit en cas d'infusion à grand débit ce qui implique l'utilisation du flacon de sécurité et surtout de la diminution du débit de l'infusion à 200-300 cc/j une fois passé les premiers jours post-opératoires. Elle est heureusement rare.

. La rupture du cathéter est assez fréquente, (10 % 24) et il semblerait que les adhésifs utilisés pour le fixer, altérerait la qualité du Teflon, le rendant rigide et cassant. Cette rupture peut conduire à une nouvelle laparotomie.

. En cas d'infusion dans la veine porte, que ce soit directement ou par l'intermédiaire de la veine ombilicale ou de la veine mésentérique, il existe un risque non négligeable de pyléphlébite.

Outre les complications dues au cathéter, la toxicité même des médicaments utilisés, peut entraîner des complications hépatiques générales ou loco-régionales.

. L'insuffisance hépatique avec coma hépatique et mort, chez les malades dont le parenchyme restant est rendu insuffisant par le traitement, est bien connue puisqu'elle oscille entre 8 et 40 % (ROCHLIN 401, BESSOT 51). En effet, bien que la toxicité hépatique des pyrimidines fluorées soit faible, elle peut parfois être suffisante pour compromettre la survie du malade s'il ne reste pas assez de parenchyme sain ce qui amène à restreindre les indications d'infusion.

. Les complications générales sont les mêmes que celles de tout traitement antimitotique mais elles sont relativement peu fréquentes de 2 à 12 % des séries (24. 401. 471) et habituellement moins prononcées que lors des chimiothérapies systémiques, du moins pour le 5 FU car le méthotrexate quant à lui reste très toxique, n'étant pas métabolisé par le foie.

. Enfin, les complications infectieuses sont graves (septicémies à *Candida Serratia*, *Staphylocoque*, *Pyocyaniques*) mais assez rares : 1,5 % pour WATKINS, 2 % pour ROCHLIN, 4 % pour PETTAVEL.

Les complications par cathéter mis en place selon SELDINGER :

On retrouve les mêmes complications que précédemment, mais il s'en surajoute d'autres plus spécifiques : sur 68 cas BURROWS et coll. (84) observe un déplacement du cathéter dans 20 % des cas, sa thrombose dans 10 % des cas (il change alors le cathéter), une infection au

AUTEURS	Année	Ref.	Nombre de cas	Pourcentage de réponses favorables (R+)	Survie moyenne en mois		Survie médiane en mois	
					R +	R—	R+	R—
CLARKSON	1962	114	12	41	rémissions < 2 mois		(14 m – 4 m).	
BRENNAN	1963	72	13	69	83 j. de rémission en moyenne (50 + 180j)			
ARIEL & PACK	1965	27	10	60	6,1 mois (1+17m).			
ROCHLIN	1966	401	24	50	6 mois de rémission en moyenne			
VIRTANEN	1968	481	44	63,6	10,5 mois			
ROMIEV	1969	402	47	33	10 % ≥ 2 ans			
WATKINS	1970	471	82	71	52 % à 1 an 21 mois en moy. pour R +			
MATTHEIEM	1971	320	10	30	20 – 10 mois			
CADY	1974	90	51	60	16 mois – 5 mois			
MARCHAL	1974	306			24 % ≥ 1 an			
STEHLIN	1974	438	51	61	7,5 mois – 3 mois		7 mois	
FORTUNY	1975	179	12	80	12 mois			
ANSFIELD	1975	25 + 24	419	55	8,7 mois – 2,5 mois			
PETTAVEL	1976	364	42	81	14,9 mois		9 mois	

TABLEAU 2 : Résultats des infusions intra-artérielles hépatiques avec 5 FU à forte dose.

niveau de la plaie (10 %) une ischémie transitoire de la main (10 %) voire même une nécrose ischémique des doigts (1 cas) et une rétraction ischémique de la main (1 cas), une thrombose de l'artère hépatique dans 2 cas et enfin 1 perforation biliaire mortelle. Enfin, dernière complication grave et assez fréquente (6 % sur 51 cas de ROCHLIN (401) 13,5 % pour CADY 89), l'infusion des artères gastro-duodénale et pylorique par suite d'un cathétérisme insuffisamment sélectif. L'infusion est alors très élargie, à l'estomac et au duodénum, et il s'en suit assez rapidement des ulcérations et des hémorragies graves, nécessitant des interventions d'urgence pour assurer l'hémostase.

La mortalité entraînée par la chimiothérapie loco régionale :

Elle est extrêmement variable puisque elle est absente chez WIRTANEN (481) mais culmine à 60 % dans la série de BESSOT et DUPREZ (51). En fait, certains auteurs n'envisagent que la seule mortalité due au cathéter ou à l'infusion de façon patente, négligeant d'inclure les décès connexes dont la cause est souvent bien difficile à attribuer à l'évolution spontanée ou au traitement. Ainsi PETTAVEL (334. 364) sur 60 cas relève 3,3 % de décès dus au cathéter, et 1,6 % du à la toxicité soit 5 % de mortalité rattachable à la technique ; par ailleurs il observe 13,3 % de décès supplémentaires durant le 1er mois post-opératoire et il nous semblent donc logique de considérer que la mortalité globale est donc de 18,3 %. Ce pourcentage correspond d'ailleurs à celui de ROMIEU (403) : 20 % sur 47 cas, de MATTHEIEM et KENIS (320) : 21 % sur 14 cas, tandis que les séries américaines ont une mortalité inférieure : 14 % sur 51 cas pour STEHLIN (438) et 6 % sur 51 cas pour CADY (90). Par la méthode de SELDINGER, la mortalité est moindre encore, 2,5 % sur 40 cas pour MASSEY (313).

Dans la majorité des cas la mortalité est le fait d'une défaillance hépatique, d'autant plus fréquente que le parenchyme hépatique est réduit. (471. 90). L'effroyable mortalité de la série de BESSOT et DUPREZ s'explique de cette façon, la quasi-majorité des malades étant des cas très avancés d'envahissement hépatique, trop avancés pour une chimiothérapie de ce type comme nous le verrons lors des indications. Parmi les autres causes, on retrouve assez fréquemment des embolies pulmonaires qui seraient favorisées par la station couchée prolongée qu'entraîne souvent l'infusion de longue durée. Les septicémies mortelles également ne sont pas rares. MARCHAL (402) signale 2 décès par éclatement de l'artère hépatique lors d'un contrôle artériographique sous trop forte pression ce qui doit inciter à la prudence.

On est donc surpris à l'issue de ce paragraphe portant sur les complications des infusions loco-régionales, de leur impressionnante morbidité et de leur lourde mortalité qui incitent à une analyse approfondie des résultats pour juger objectivement de cette méthode thérapeutique.

h) Les résultats des infusions loco-régionales :

Les critères d'appréciation peuvent être subjectifs mais également objectifs si l'on répète les investigations en cours d'évolution.

Les critères subjectifs sont en fait souvent absents dans ces métastases synchrones, leur découverte étant faite lors d'un bilan systématique ou lors de la laparotomie. De ce fait on a rarement l'occasion d'observer une diminution des douleurs, une amélioration de l'état général et de l'appétit, que l'on retrouve en fait dans 60-80 % des cas de métastases patentes (CADY 90, FORTNER 176, ARIEL 28).

L'appréciation objective devra donc s'appuyer sur des critères précis tels la diminution importante de l'hépatomégalie (à suivre par des calques successifs) et l'amélioration nette des tests fonctionnels antérieurement perturbés, amélioration qui pour ANSFIELD devrait être d'au moins 50 % pour être valable.

AUTEURS	Année	Ref.	Nombre de cas	Pourcentage de réponses favorables	Survie moyenne en mois		Survie médiane en mois	
					R +	R -	R +	R -
BYRON	1961	86	9	45	15 m - 5 m			
BURROWS	1967	84	68	59	6,2 m - 3,1 m			
KESSLER	1967	511	12	40				
MASSEY	1971	313	40	40				
TANDON	1973	455	52	66	8,5 m - 2,5 m			

TABLEAU 3 : Résultats des infusions intra-artérielles hépatiques par la méthode de SELDINGER

ARIEL & PACK	1965	27	12	50	3,7 mois	12 m — 4 m.
FRECKMAN	1971	182	243	36,3		

TABLEAU 4 : Résultats des infusions intra-aortiques avec des drogues variées : 5 FU, Methotrexate-Endoxan-Actinomycine.

FORTNER	1973	176	9	50	Pas de recul	
PETTAVEL	1974	334	60	85	27 % à 1 an	

TABLEAU 5 : Résultats des infusions intra-artérielles hépatiques avec des doses chimiothérapiques modérées (5 FU - 5 FUDR).

Nous avons vu que l'artériographie faite en utilisant le cathéter doit l'être de façon prudente : elle peut montrer une diminution de la taille des métastases. Nombreux sont les auteurs qui suivent l'évolution des métastases sous chimiothérapie par des scintigraphies successives (PETTAVEL), certains utilisant même le Thorotrast pour obtenir des images plus précises.

De toute façon, l'amélioration d'un ou plusieurs critères doit se maintenir pendant deux mois au moins pour pouvoir être pris en compte dans l'appréciation des résultats ; nous pensons personnellement qu'il faudrait exiger une période plus longue donc plus sélective car, comme nous allons le voir, certains auteurs parlent de succès thérapeutique alors que les rémissions obtenues sont de l'ordre de 2,5 mois seulement (72).

Nous avons regroupé les résultats en 4 tableaux souvent incomplets du fait du manque de précision des publications, en fonction du mode d'administration de la drogue (intraartérielle par voie chirurgicale, intraartérielle hépatique par Seldinger, intraaortique par Seldinger) ou en fonction des doses (fortes ou modérées).

. Les infusions intraartérielles hépatiques selon la technique classique, avec des doses de 5 FU élevées, montrent un résultat "positif" dans 30 à 81 % des cas, avec des survies dont la majorité oscille entre 6 et 14 mois.

. Les infusions à doses modérées donnent un taux de réponses positives comparable (50-85 % des cas). Il en est de même semble-t-il pour les survies.

La méthode de Seldinger permet d'obtenir des résultats un peu moins bons non pas tant sur le taux de réponses positives (45 à 66 %) que sur les survies qui sont médiocres (8,5 mois en moyenne) lorsque le cathéter est introduit dans l'artère hépatique. Par contre si le cathéter est laissé dans l'aorte au niveau de la naissance du tronc coeliaque et/ou de l'artère mésentérique les résultats sont encore plus faibles (36 à 50 %) avec une survie globale inférieure à 8 mois.

Quelle que soit la méthode employée les résultats sont peu satisfaisants, d'autant qu'ils ne concernent que les cas où l'infusion a pu être menée à bien suffisamment longtemps, c'est-à-dire que bon nombre de cas n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation des résultats par suite d'une thrombose de l'artère hépatique, d'une rupture ou d'un déplacement de cathéter ou de toute autre complication. Ensuite, parmi ceux qui ont subi théoriquement une infusion satisfaisante, on est surpris du nombre important de cas où celle-ci se révèle inefficace. Le problème est que nous ne sommes pas en mesure de prévoir la sensibilité individuelle de chaque malade à la chimiothérapie.

Les formes qui réagissent bien à la chimiothérapie sont celles où les métastases sont bien vascularisées avec en outre une vascularisation radiaire qui irriguerait les cellules néoplasiques centronodulaires. Par ailleurs CADY estime que les malades de moins de 50 ans ont une sensibilité au traitement supérieure à celle des gens plus âgés.

Pour améliorer l'efficacité des infusions de longue durée, de nombreux auteurs ont cherché à associer la ligature de l'artère hépatique à la chimiothérapie intra-artérielle ou intra-portale.

1. Désartérialisation et chimiothérapie intra-artérielle hépatique :

Cette méthode combine donc la privation de l'apport d'oxygène aux métastases et leur irrigation par des drogues cytotoxiques. Réalisée la première fois par NILSSON en 1966, elle est vite prônée par BENGMARK pour augmenter les effets de la seule désartérialisation.

Il en résulte un risque immédiat accru et en post-opératoire précoce on peut observer

une insuffisance hépatique transitoire marquée qui oblige à ne commencer l'infusion qu'assez tardivement vers le 10^e jour. BOURGEON a incriminé cette association de ligature avec infusion dans la genèse de complications biliaires parfois mortelles (65) : les parois des voies biliaires ne seraient plus perfusées que par le seul produit chimiothérapique car, du fait de l'infusion qui est instituée sous forte pression, le réseau veineux portal péri-biliaire ne pourrait assurer de suppléance comme il le fait en cas de ligature artérielle simple et il s'en suivrait donc une nécrose des canaux biliaires.

Les résultats sont en fait inférieurs à ce que l'on aurait pu attendre puisque les survies moyennes avoisinent 12 mois (RAMMING 386, GULESSERIAN 203, MARCHAL 306).

2. Désartérialisation et chimiothérapie intra-portale.

Cette proposition thérapeutique est très logique puisqu'à la suppression du courant sanguin artériel au niveau des métastases se substitue très partiellement un apport de sang d'origine portale par l'intermédiaire de "shunts" situés à la périphérie des nodules métastatiques. L'administration de drogues cytolytiques dans le système porte a donc pour but de compléter la destruction des cellules malignes déjà amorcée par la désartérialisation.

En fait, cela reste très théorique car les résultats n'en apportent pas la preuve ; il est vrai que l'infusion par voie portale est difficile à maintenir suffisamment longtemps pour être complètement efficace.

Sur 5 cas, MURRAY-LYON (340) observe une survie moyenne de 10 mois sans pouvoir affirmer l'efficacité de l'infusion par rapport à celle de la désartérialisation.

3. Enfin, il a également été associé à la chimiothérapie intra-artérielle l'adjonction de radio-isotopes par l'intermédiaire du cathéter, méthode que nous analyserons ultérieurement.

i) Indications et contre-indications de la chimiothérapie loco-régionale :

La chimiothérapie par infusion de longue durée doit être réservée aux malades dont l'état général et hépatique sont satisfaisants. Pour la majorité des auteurs (319-355), les métastases extra-hépatiques concomitantes sont un obstacle à l'efficacité de la chimiothérapie mais justifient au contraire pour FRECKMAN (182) la mise en place du cathéter en intra-aortique, permettant ainsi de traiter les métastases péritonéales. SWINTON (451) proposait dès 1964 d'adjoindre une chimiothérapie intra-artérielle à tout cancer colorectal qu'il y ait ou non des métastases hépatiques : estimant à juste titre que tous ces malades risquaient d'être porteurs de micrométastases plus ou moins quiescentes il proposait ainsi leur éradication définitive bien avant qu'elles ne soient macroscopiquement visibles.

D'autres auteurs préfèrent au contraire attendre que les métastases entraînent des symptômes avant d'instituer une infusion chimiothérapique, estimant que cette méthode n'est que palliative et ne doit donc être imposée — du fait de ses inconvénients certains — qu'au stade où elle peut entraîner une amélioration symptomatique.

D'autres auteurs dont RAMMING et coll. (386) observent une attitude plus sélective puisqu'ils instituent une chimiothérapie systémique avant tout autre geste et ce n'est que devant une réponse objective à ce traitement qu'ils envisagent l'infusion artérielle, couplée ou non à la désartérialisation, quand la chimiothérapie systémique est devenue inefficace. Ils ont en effet montré que la survie moyenne passait de 11,5 à 26 mois chez les malades qui étaient précédemment sensibles au 5 FU systémique.

Au point de vue tactique opératoire, certains (WATKINS—SULLIVAN) font tout en un temps, commençant par le cathétérisme artériel ou portal avant tout geste sur l'intestin. D'autres par contre, préfèrent différer de quelques semaines le cathétérisme pour diminuer le risque septique. Enfin certains ne diffèrent le cathétérisme qu'en cas de néoplasme rectal avec métastases, ayant observé que ces malades supportent particulièrement mal l'incision xyphopubienne.

Quant au choix de la voie artérielle et/ou portale, associée ou non à une désartérialisation, il varie avec les auteurs et ne peut être codifié. La technique de Seldinger, systématique pour certains (FRECKMAN, TANDON), n'est pour d'autres qu'un recours pratique en cas de mauvais état général du malade.

Les contre-indications sont en effet essentiellement liées à l'état hépatique et général. La mise en place du cathéter est souvent laborieuse et tout malade qui ne peut subir une intervention de 2-3 heures doit être refusé. Pour la plupart des auteurs, même un envahissement hépatique du type III de PETTAVEL est une contre-indication ; il pourrait alors relever du cathétérisme par la méthode de Seldinger.

Tout malade au stade IV de PETTAVEL, tout porteur d'un ictère et d'une ascite, tout porteur d'une cirrhose ou d'une carcinose péritonéale et tout malade à l'équilibre psychique déficient doivent être considérés comme des contre-indications absolues à toute tentative de chimiothérapie régionale même par cathétérisme transcutané.

*"Palliation is not simply the duration of life,
but rather the measure of comfortable living
the individual enjoys in the remainder of
his life"*

G.T. PACK

Personnellement nous sommes encore plus restrictifs puisque nous sommes en l'état actuel des choses, opposés aux infusions de longue durée. Les inconvénients de la méthode nous paraissent en effet, beaucoup trop importants par rapport au bien mince résultat qu'elle n'apporte que très irrégulièrement. SOLASSOL et coll. (428) qui ont été d'ardents partisans de ce type de chimiothérapie l'ont abandonnée pour les mêmes raisons.



6. LA RADIOTHERAPIE.

L'irradiation externe, par télécobalt sur le foie global, n'a été que rarement proposée dans le traitement des métastases hépatiques car elle avait la réputation d'être mal tolérée. FORTNER et coll. (175) instituaient il est vrai des doses importantes puisqu'après une première série de 3500 rads en 3 à 4 semaines il proposait 3000 rads supplémentaires si la réponse à la première cure s'était révélée positive : les résultats favorables étaient de l'ordre de 50 %, mais la durée moyenne de survie n'en a pas été précisée.

Plus récemment, TUREK-MAISCHEIDER (460) a présenté onze cas de métastases hépatiques soumis à des doses quotidiennes de 150 rads, cinq jours par semaine jusqu'à concurrence d'une dose totale de 1600 à 2500 rads. Outre l'absence d'intolérance, il observa 8 bons résultats avec amélioration subjective, diminution de l'asthénie et des tests fonctionnels moins perturbés, ainsi que 2 résultats modérés et un échec : la survie globale moyenne était de 9 mois (2 à 38 mois).

Devant les inconvénients de l'irradiation globale à haute dose, des tentatives ont été faites pour introduire au sein de la tumeur une source radioactive dans le but de détruire les cellules néoplasiques. Pour éviter des lésions des tissus sains, ce sont des particules émettrices de rayons β purs qui ont été employées au sein de microsphères de 10 à 20 microns de diamètre, injectées dans l'artère hépatique. ARIEL et PACK utilisèrent de l'yttrium 90 (8 mm de pénétration) tandis que DOGLIOTTI utilisait le Phosphore 32 (3 mm de pénétration).

Les résultats d'ARIEL et PACK, sur 13 cas de métastases d'origine colorectale (28) montraient une réponse objective dans 40 % des cas et subjective dans près de 50 % des cas. Ces résultats sont en fait très incomplets, du fait du faible rayon d'irradiation des particules et de leur inégale répartition au sein de zones tumorales parfois volumineuses et mal vascularisées en leur centre : BESSOT et DUPREZ (51) ont montré par des auto-historadiographies que la fixation hépatique avoisinait 40 % de la dose administrée.

ARIEL (26) a également proposé l'injection d'yttrium 90 in situ après repérage scintigraphique des métastases et, s'il obtenait 9 réponses favorables sur 13 cas, ces rémissions n'étaient que très brèves, la survie étant de 5 mois en moyenne.

Pour en améliorer l'efficacité, ARIEL et PACK (28) associèrent alors l'irradiation par microsphères à la chimiothérapie intra-artérielle (Methotrexate). Sur 23 cas d'origine colorectale ainsi traités, ils obtinrent 50 % d'amélioration objective et 65 % d'amélioration subjective, la survie moyenne ne dépassant toujours pas les 5 mois, à une rare exception près (108 mois).

Cette méthode semblait abandonnée quand récemment, GRADY et NOLAN (347) ont repris les recherches sur l'utilisation de radiocolloïdes à titre thérapeutique, mais leurs travaux restent encore du domaine de la pure expérimentation.



"The future of immunotherapy in human cancer is bright, and results will improve as this knowledge grows"

D.L. MORTON (337)

"Mettre à l'heure actuelle du BCG dans tous les protocoles de traitement du cancer relève de l'état d'âme parascientifique qui a fait mettre de l'ultra levure à toutes les antibiothérapies à cette différence que le BCG peut être beaucoup plus dangereux que l'ultra levure"

J.L. AMIEL (19)

7. L'IMMUNOTHERAPIE.

L'importance de l'immunité dans le domaine des cancers s'impose de plus en plus et il est bien établi actuellement que des néo-antigènes existent dans les cancers humains. Ils sont jusqu'à présent définis uniquement par la présence, chez les patients cancéreux, d'une réponse immunitaire, humorale et/ou cellulaire, vis-à-vis de leur propre tumeur. Tout individu devrait donc se défendre contre le cancer par le même système immunitaire qui rejette la bactérie, les corps étrangers ou greffes.

Le système immunitaire est composé de monocytes, macrophages et surtout de lymphocytes. On distingue d'une part les lymphocytes T (Thymodépendants ou thymodérivés), cytotoxiques pour la bactérie ou la cellule cancéreuse et que l'on rend responsable de l'immunité à médiation cellulaire et d'autre part, les lymphocytes B, générateurs d'anticorps et responsables de l'immunité humorale.

L'existence d'une immunité cellulaire est détectable par les tests de lymphocytotoxicité, de stimulation lymphocytaire, d'inhibition de la migration lymphocytaire et d'hypersensibilité retardée. (151. 211. 150. 102).

Les anticorps humoraux sont détectables par immunofluorescence, fixation du complément et immuno diffusion.

Le BCG qui est l'adjuvant le plus utilisé actuellement agirait par stimulation du système réticulo-endothélial et en particulier du système monocyte-macrophage. Il a été montré que des macrophages activés peuvent détruire des cellules néoplasiques de façon sélective. (156).

Théoriquement cette stimulation du système immunitaire devrait permettre de détruire un grand nombre de cellules tumorales. En fait, MATHE a montré expérimentalement que la capacité destructrice maxima de cellules leucémiques chez la souris est de 10^5 cellules. Un plus grand nombre de cellules tumorales entraînerait, tout comme l'utilisation de l'immunothérapie passive, un risque non négligeable de facilitation de la croissance tumorale, dont seraient responsables des anticorps bloquants et/ou une diversion macrophagique. (312).

La nécessité pour l'immunothérapie de n'avoir pas à éradiquer plus de 10^5 cellules tumorales implique donc ipso facto un geste thérapeutique de réduction tumorale, chirurgical essentiellement parfois complété par la chimiothérapie. MATHE (314) estime d'ailleurs que "lorsque le chirurgien guérit un patient en enlevant son cancer, il est bien probable qu'il fait de l'immunothérapie sans le savoir". L'exérèse de la plus grande partie de la masse tumorale permet souvent d'elle-même une immunorestauration. Pour ISRAËL et coll. il faudrait de plus pratiquer des plasmaphérèses avant toute immunothérapie, afin de supprimer le plus possible les facteurs bloquants non spécifiques. (239).

La réponse immunitaire à ces antigènes tumoraux spécifiques joue un rôle important dans le développement des néoplasies. En effet, le développement des tumeurs malignes est accru chez les porteurs d'une déficience immunitaire congénitale ou acquise. De même il existe une corrélation entre la réponse immunitaire spécifique et l'évolution clinique du cancer : tout développement tumoral exerce une action dépressive sur l'immunité.

La réponse immunitaire peut induire une régression du cancer, régression spontanée, ou régression tumorale faisant suite à une immunothérapie. Le problème semble être le pouvoir antigénique souvent trop faible des cellules tumorales, antigénicité qui n'est pas suffisante pour déclencher les moyens de défense immunitaire de l'organisme vis-à-vis de sa propre tumeur. Le but de l'immunothérapie sera donc double :

- d'une part augmenter l'antigénicité de la cellule maligne
- et d'autre part exalter la réponse immunologique de l'hôte.

Ceci présente d'autant plus d'intérêt que, contrairement à la chimiothérapie qui n'agit que sur un pourcentage défini de cellules, l'immunothérapie est capable de tuer la "dernière cellule".

On distingue l'immunothérapie active et passive :

L'immunothérapie active peut être :

. non spécifique, utilisant des adjuvants, type adjuvant de FREUND, ou adjuvant bactérien : BCG, *Corynebacterium parvum* ou adjuvant de synthèse type levamisole, DNCB ou Pyran. (398).

. ou spécifique, utilisant des vaccins à base de cellules tumorales vivantes ou inactivées, (70), ou bien à base de fractions cellulaires porteuses des antigènes tumoraux spécifiques.

L'immunothérapie passive consiste en l'administration de sérums antitumoraux ou d'immunoglobulines de donneurs immunisés contre ces antigènes (314).

Au point de vue technique, cette immunothérapie peut se faire par voie systémique ou localement, cette dernière pouvant être assez mal tolérée. TON THAT TUNG (459) associe une immunothérapie locale première qu'il fait suivre de scarifications hebdomadaires de BCG, poursuivies le plus longtemps possible. FALK (156) utilise du BCG à la dose de 2 mg dilué dans 10 ml de solution salée non bactériostatique, qu'il injecte en intra-péritonéal après la péritonisation : cette immunothérapie "locale-régionale" serait supérieure à la précédente. FALK la complète par l'administration de BCG oral.

Certains auteurs associent immunothérapie et chimiothérapie (5 FU et/ou Cyclophosphamide) en cures alternées (312-156), la stimulation du système immunitaire entraînant souvent une meilleure tolérance et une meilleure efficacité de la chimiothérapie. Le bon délai entre immuno- et chimiothérapie n'a pas encore été trouvé et l'immunothérapie ne compense pas automatiquement la dépression immunitaire post chimiothérapique.

Les effets secondaires de l'immunothérapie sont habituellement négligeables, mais il plane toujours le risque dramatique d'une facilitation tumorale, à mettre en balance avec les résultats qu'elle apporte.

Les résultats sont très inégaux, voire même opposés. MARTIN (312) à la suite de divers protocoles expérimentaux appliqués sur des rats porteurs d'adénocarcinomes coliques, observe au mieux une survie identique aux rats témoins et au pire des survies bien inférieures par suite du phénomène de facilitation. HOOVER et KETCHAM jugent les résultats "équivoques" tandis que TON THAT TUNG fait état de 2 guérisons sur 58 cas d'immunothérapie associée à une ligature

de l'artère hépatique, protocole thérapeutique qu'il juge très lourd. Seuls FALK et coll. présentent des résultats plus intéressants puisque sur 9 cas de cancers colorectaux avec métastases hépatiques, ils présentent une survie globale moyenne de 13,2 mois, 6 malades étant encore en vie. Quant à BROWN (75) il obtint des rémissions quant à la taille et au retentissement biologique de 6 cas de métastases d'origine colo-rectale, sans autres précisions concernant la survie.

Nous pensons personnellement que l'immunothérapie à l'heure actuelle en est à un stade encore trop expérimental pour être appliquée de façon codifiée, mais qu'il s'agit certainement d'un élément thérapeutique à affiner, vues les perspectives qu'elle offre, non seulement dans le traitement des métastases hépatiques mais surtout dans l'éradication des micrométastases.



VIII. ATTITUDE PERSONNELLE



Etant donné que les métastases hépatiques d'origine colorectale ont, contrairement à beaucoup d'autres, une évolution spontanée relativement lente, il paraît justifié d'essayer d'en améliorer encore le pronostic.

Nous ne pensons pas que multiplier les investigations biologiques et les examens diagnostiques devant tout cancer colo rectal soit d'un intérêt supérieur à celui d'un bilan pré-opératoire succinct. Nous nous contentons en effet des dosages des phosphatases alcalines, de la lacticodeshydrogénase et de ses iso-enzymes, de la gamma-glutamyltranspeptidase et de l'antigène carcinoembryonnaire. Si nous suspectons cliniquement un envahissement hépatique nous faisons alors pratiquer une laparoscopie car il peut en résulter une modification de notre indication thérapeutique sur le cancer colo-rectal.

Le meilleur moyen d'investigation des métastases synchrones reste en effet, à l'heure actuelle, la laparotomie exploratrice qui permet, dans la grande majorité des cas, de faire un bilan précis des métastases perceptibles. Il faut s'efforcer d'en faire un prélèvement chaque fois que cela peut être raisonnablement tenté. De toute façon, avant de faire tout geste thérapeutique sur le foie dans le même temps que l'exérèse du cancer primitif, il faut pratiquer un examen extemporané pour s'assurer immédiatement de l'histologie. Il serait intéressant également de faire un relevé descriptif de la topographie et de la taille des métastases à titre de référence.

Une fois le bilan abdominal per-opératoire fait, on est en mesure de prendre une décision en fonction de l'étendue locale ou loco-régionale de la lésion primitive, de la topographie uni ou bilatérale des métastases hépatiques et de la présence d'éventuelles métastases péritonéales.

L'abstention chirurgicale simple est exceptionnelle et ne se rencontre guère que dans les grandes carcinoses péritonéales.

On sera parfois amené à hésiter entre une chirurgie palliative pure sous forme de dérivation, interne ou externe, et une exérèse radicale palliative. Ce dilemme se pose essentiellement dans les cas de métastases bilatérales nombreuses avec quelques nodules péritonéaux. Notre attitude sera dictée par l'état général du malade et nous pratiquerons une dérivation palliative chaque fois qu'il existe un risque élevé de décès post-opératoire, chez les gens fragiles ou opérés en urgence (néoplasme occlusif, néoplasme perforé).

Hormis ces cas-là, l'indication de chirurgie radicale palliative ne se discute plus et l'on est alors confronté à deux éventualités selon la répartition des métastases :

1) *En cas de bilatéralité*, cas malheureusement le plus fréquent, nous sommes opposés à tout geste chirurgical sur le foie. En effet, notre casuistique nous a montré une survie spontanée moyenne de 10 mois pour ces métastases bilatérales, chiffres qui soutiennent la comparaison avec les survies obtenues après chimiothérapie loco-régionale et dévascularisations.

Les infusions chimiothérapiques ne sont en effet efficaces que dans 30 à 80 % des cas avec des survies allant de 6 à 14 mois, une fois éliminés les décès opératoires qui sont de l'ordre de 20 %.

Les désartérialisations n'améliorent pas ou peu la durée de la survie. Leur intérêt réside dans une amélioration symptomatique retrouvée dans 60 % des cas, tandis que la mortalité est de l'ordre de 10 à 20 %.

Les ligatures de la branche portale irriguant le lobe le plus atteint ont donné une survie moyenne de 13,6 mois à HONJO mais sur une série isolée et réduite.

Les associations thérapeutiques ne sont guère plus encourageantes.

- Désartérialisation et chimiothérapie intra-artérielles offrent des survies avoisinant un an.
- Désartérialisation et chimiothérapie intra-portale donnent une survie moyenne de 10 mois à MURRAY LYON.

Devant les contraintes tant physiques que psychologiques qu'impliquent ces méthodes thérapeutiques, et leurs résultats décevants, nous nous contentons, l'exérèse du cancer primitif ayant été faite, d'instituer une chimiothérapie systémique mensuelle à protocole léger que nous commençons un mois après la chirurgie colique. En cas de forme rapidement évolutive nous administrons une thérapeutique symptomatique ainsi que des corticoïdes.

Dans le cas particulier des formes hyperalgiques pures la ligature de l'artère hépatique est parfois indiquée, mais nous pensons que les formes fébriles qui traduisent habituellement une poussée évolutive, ne relèvent pas de cette thérapeutique.

2) *En cas d'unilatéralité des métastases hépatiques*, éventualité relativement peu fréquente, se pose le problème de l'indication d'exérèse métastatique. En l'état actuel de nos moyens diagnostiques, la constatation de lésions unilatérales n'est en fait qu'une présomption d'unilatéralité : L'existence de micrométastases dans le lobe controlatéral est une réalité fréquente, comme le montrent les récives nombreuses à ce niveau dans les mois qui suivent une exérèse hépatique.

Il est néanmoins logique de poser l'indication d'exérèse en cas de métastase solitaire, à réaliser dans le même temps opératoire que l'exérèse colorectale si cette métastase est située sur le lobe gauche. L'étendue de l'exérèse, tout comme le type de technique utilisée nous paraît plus une question d'opportunité que de principe. Le contrôle premier des pédicules vasculaires est néanmoins un préalable indispensable à tout chirurgie d'exérèse d'une métastase volumineuse ou dangereusement située.

En cas de lésions lobaires gauches multiples on ne fera vraisemblablement rien de prime abord. Si l'on pose secondairement l'indication de sectoriectomie sus-hépatique gauche, on pourra être amené à la récuser à ventre ouvert si l'on constate une aggravation des métastases en taille ou en nombre.

En cas de métastase localisée au foie droit ou gauche, solitaire, mais nécessitant de par son volume une hémi-hépatectomie, on n'envisagera cette exérèse que dans un deuxième temps, après un délai de 4 à 8 semaines qui permettra un bilan approfondi. C'est dans ces cas-là que nous ferions pratiquer artériographie, hépatographie, cavographie et phlébographie sus-hépatique : il nous semble en effet indispensable, avant d'envisager une exérèse majeure, de s'assurer, autant que faire se peut, de l'unilatéralité réelle des lésions. Il est certain que cette chirurgie apporte des résultats intéressants de survies à 5 ans, mais elle reste néanmoins, et surtout pour l'hépatectomie droite d'indication exceptionnelle pour ces cas de métastases.

L'étude des causes de décès après exérèse nous a paru intéressante de par la grande majorité des récives que l'on observe : un traitement chimiothérapique complémentaire nous semblerait amplement justifié.

. Après un quelconque traitement de ces métastases, il est utile de les suivre régulièrement et les dosages successifs d'antigène carcinoembryonnaire doivent permettre de dépister une récive ou une poussée évolutive.

Nous n'avons pas l'expérience de la chirurgie itérative des métastases, mais HUGHES (in 115) a réalisé une hépatectomie droite pour récive homolatérale 4 ans après une métastasectomie de petite taille.

Enfin, on serait tenté de souligner l'intérêt d'un diagnostic plus précoce des cancers colo-rectaux qui permettrait de les opérer avant le stade de diffusion métastatique, mais en fait il semble s'agir là d'un problème plus complexe. En effet, les statistiques prouvent (MORSON 336) qu'entre 1928 et 1962, on retrouve toujours la même proportion de stades DUKES A, B ou C, malgré l'évolution des moyens diagnostiques et une information médicale plus étendue. Il semblerait exister, comme nous l'avons vu, deux types de cancers colo-rectaux, l'un à développement loco-régional et l'autre métastasiant rapidement. Peut-être les progrès de l'immunologie permettront-ils un jour de faire un diagnostic plus précoce, à la phase "utile" de l'histoire naturelle des cancers colo-rectaux.



IX. CONCLUSIONS



*"Sic ergo quaeramus tanquam inventuri
et sic inveniamus tanquam quaesituri"*

SAINT AUGUSTIN - DE TRINITATE -

- I. Ce travail analyse, à partir de 284 cancers colo-rectaux suivis dans le service du Professeur Jacques FRANCILLON, la survie de 37 cas de métastases hépatiques synchrones, c'est-à-dire découvertes lors du bilan pré- ou per-opératoire du cancer primitif.
- II Cette casuistique montre une survie spontanée moyenne de 11,2 mois, deux fois supérieure à celle de JAFFE qui sert de référence à la grande majorité de ceux qui ont fait des essais thérapeutiques sur les métastases.
- III Les problèmes diagnostiques sont analysés :
 Il nous semble qu'une approche biologique réduite aux Phosphatases alcalines, à la lactico-deshydrogénase, à la gamma-glutamyltranspeptidase et à l'antigène carcinoembryonnaire est suffisante.
 Les moyens d'investigation sont trop imprécis (scintigraphie, échotomographie) ou trop agressifs (laparoscopie avec biopsie, angiographie) et nous les ignorons, hormis dans le cas où la présence de métastases probables pourrait faire changer l'indication thérapeutique sur le cancer colo-rectal et nous utilisons alors la laparoscopie. L'exploration hépatique per-opératoire est en fait le meilleur moyen diagnostique, plus de 90 % des métastases affleurant la surface du foie. Le prélèvement biopsique où à l'aiguille est indispensable, mais malheureusement pas toujours possible.
- IV Les différentes méthodes thérapeutiques de ces métastases ont été analysées et comparées :
 - l'abstention thérapeutique,
 - le traitement médical symptomatique,
 - les exérèses, de la métastasectomie à l'hémi-hépectomie,
 - la désartérialisation et la déportalisation,
 - la greffe hépatique,
 - la chimiothérapie, tant systémique que loco-régionale,
 - la radiothérapie et l'immunothérapie.
- V. En cas de lésions unilatérales, c'est-à-dire dans moins de 10 % des cas, nous préconisons une chirurgie globale en un temps si les métastases sont exclusivement gauches mais nous préférons différer de 4 à 8 semaines une exérèse droite — au demeurant d'indication exceptionnelle — après un bilan très approfondi.
- VI. En cas de lésions bilatérales, ces malades relèvent d'un traitement "radical palliatif" sur la tumeur colo-rectale associé à une chimiothérapie systémique entreprise dans le mois qui suit l'intervention d'exérèse.
 Nous réservons la désartérialisation aux rares formes douloureuses pures tandis qu'en l'état actuel des choses, nous récusons toute chimiothérapie loco-régionale.

Il apparait donc, que l'idéal serait de réaliser chaque fois que cela est possible une exérèse à laquelle on pourrait adjoindre une chimiothérapie complémentaire, seule chance à l'heure actuelle d'apporter des survies à long terme et, pour tous les autres cas, — la grande majorité —, il nous paraît logique d'observer une attitude en retrait s'appuyant sur la seule chimiothérapie systémique, dont on peut d'ailleurs attendre encore de meilleurs résultats.

Le Président de la Thèse

Professeur FRANCILLON

**Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 5 Septembre 1977**

**Vu, le Directeur
de l'Unité Alexis Carrel**

Professeur R. MORNEX

**Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.**

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABRAHAMSEN A.F.
Platelet turnover in metastatic cancer and the effect of platelet aggregation inhibitors .
Z. Krebsforsch. 1976, 86, 109-111.
- 2 - ABRAMS M.S., LERNER H.J.
Survival of patients at Pennsylvania Hospital with hepatic metastases from carcinoma of the colon and rectum.
Dis. Colon. Rectum 1971, 14, 431-434.
- 3 - ACKERMAN N.B., LIEN W.M. et coll.
The blood supply of experimental liver metastases.
I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors.
Surgery 1969, 66, 1067-1072.
- 4 - ACKERMAN N.B., LIEN W.M. et Coll.
The blood supply of experimental liver metastases .
III. The effects of acute ligation of the hepatic artery or portal vein.
Surgery, 1972, 71, 636-641.
- 5 - ACKERMAN N.B.
Experimental studies on the circulatory dynamics of intra-hepatic tumor blood supply.
Cancer, 1972, 29, 435-439.
- 6 - ACKERMAN N.B.
The blood supply of experimental liver metastases.
IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth.
Surgery 1974, 75, 589-596.
- 7 - ADLOFF M., OBERLING F. et GILLET M.
A propos d'une série de 345 cancers primitifs du colon et du rectum.
Ann. Chir., 1966, 20, 1323-1332.
- 8 - ADSON M.A. and JONES R.R.
Hepatic Lobectomy.
Arch. Surg. 1966, 92, 631-635.
- 9 - ADSON M.A.
Major hepatic resections : elective operations.
Mayo Clin. Proc. 1967, 42, 791-801.

- 10 - ALBUKERK J. and DUFFY J.L.
Ultrastructural alterations in livers with metastasis.
Arch. Pathol. Lab. Med. 1976, 100, 168-171.
- 11 - ALEXANDRE J.H. et GUERRIERI M.T.
La désartérialisation dans le traitement des cancers secondaires du foie.
Ann. Gastroent. hépat., 1976, 12, 289-296.
- 12 - ALFIDI R.J., HAAGA J.R., HAVRILLA T.R., PEPER G. and COOK S.A.
Computed tomography of the liver.
Ann. J. Roentgenol. 1976, 127, 69-74.
- 13 - ALIVISATOS C.N. et FILIPPAKIS M.
Quelques données expérimentales sur l'arrêt provisoire de la circulation afférente du foie.
J. Chir., 1971, 101, 191-202.
- 14 - ALMERSJO O., BENGMARK S., ENGEVIK L., HAFSTROM L.O., LOUGHRIDGE B.P.
NILSSON L.A. V.
Serum enzyme changes after hepatic dearterialization in man.
Ann. Surg. 1968, 167, 9-17.
- 15 - ALMERSJO O., BENGMARK S., RUDENSTAM C.M., HAFSTROM L. and NILSSON L.A.V.
Evaluation of hepatic dearterialization in primary and secondary cancer of the liver.
Am. J. Surg. 1972, 124, 5-9.
- 16 - ALMERSJO O., BENGMARK S., HAFSTROM L. and ROSENGREN K.
Accuracy of diagnostic tools in malignant hepatic lesions.
Am. J. Surg. 1974, 127, 663-668.
- 17 - ALMERSJO O., HAFSTROM L., ROSENGREN K. and WEDEL N.
Selective celiac angiography and surgical exploration for suspected liver cancer.
Am. J. Surg. 197 , 131, 676-679.
- 18 - AMIEL Cl. et PILLERON J.P.
La chimiothérapie précoce et l'immunothérapie complémentaire des traitements loco régionaux en cancérologie. Les réalités et les limites.
Chirurgie 1976, 102, 358-367.
- 19 - AMIEL J.L., DROZ J.P. et PILLERON J.P.
Réflexions sur la chimiothérapie précoce et l'immunothérapie complémentaire du traitement des tumeurs solides.
N. Presse Med., 1977, 6, 1559-1562.
- 20 - ANDERSEN H., PEDERSEN L. et NAUNDRUP SVENSEN K.
The diagnostic value of liver scanning. A retrospective study.
Scand. J. Gastroent. 1976, 11, 241-248.
- 21 - ANDERSSON A., BERGDAHL L., JONSSON L. and SATERBORG N.E.
The role of scintigraphy in detection of liver metastases from gastrointestinal carcinomas.
Acta Chir. Scand. 1975, 141, 756-758.
- 22 - ANSFIELD F.J. , SCHROEDER J.M., CURRERI A.R.
Five years clinical experience with 5-fluorouracil.
J.A.M.A. 1962, 181, 295-299.
- 23 - ANSFIELD F.J.
A less toxic fluorouracil dosage schedule.
J.A.M.A., 1964, 190, 686-688.

- 24 - **ANSFIELD F.J., RAMIREZ G. et al.**
Intra hepatic arterial infusion with 5-Fluorouracil.
Cancer 1971, 28, 1147-1151.
- 25 - **ANSFIELD F.J., RAMIREZ G., DAVIS H.L. Jr. and al.**
Further clinical studies with intrahepatic arterial infusion with 5 Fluorouracil.
Cancer 1975, 36, 2413-2417.
- 26 - **ARIEL I.M.**
The treatment of metastases to the liver with interstitial radioactive isotopes.
Surg., Gynec., Obstet., 1960, 110, 739-745.
- 27 - **ARIEL I.M., PACK G.T.**
Intra arterial chemotherapy for cancer metastatic to liver.
Arch. Surg. 1965, 91, 851-862.
- 28 - **ARIEL I.M. and PACK G.T.**
Treatment of inoperable cancer of the liver by intra arterial radio active isotopes and chemotherapy.
Cancer 1967, 20, 793-804.
- 29 - **ARIEL I.M.**
Systemic 5 F.U. in hepatic metastases from primary colon or rectal cancer.
N.Y. State J. Med. 1972, 72, 1041-1044.
- 30 - **ARIEL I.M.**
Hepatic metastases from rectal and colon cancers.
Treatment by infusion of 5 F.U. into umbilical vein.
N.Y. State J.Med. 1972, 72, 2629-2632.
- 31 - **ARNESJO B., BENGMARK S., IHSE I., PETERSSON B.G., TORNQVIST H. and VANG J.**
Spontaneous rupture of the liver.
Acta Chir. Scand. 1975, 141, 399-402.
- 32 - **ARON E., LAMY J. et WEILL J.**
Spécificité des gamma-glutamyl transpeptidases.
Nouv. Presse Med. 1976, 5, 436.
- 33 - **ARONSEN K.F., HAGER STRAND I., NORDEN J.G. and PIHL B.**
On the cause of the increased activity of alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transpeptidase in serum of patients with liver metastases.
Acta Chir. Scand., 1969, 135, 619-624.
- 34 - **ARONSEN K.F., ERICSSON B., NOSSLIN B., NYLANDER G., PIHL B. et WALDESKOG B.**
Evaluation of hepatic regeneration by scintillation scanning, cholangiography and angiography in man.
Ann. Surg. 1970, 171, 567-574.
- 35 - **BACON H.E., MARTIN P.V.**
The rationale of palliative resection for primary cancer of the colon and rectum complicated by liver and lung metastasis.
Dis. Colon rectum 1964, 7, 211-217.
- 36 - **BADEN H., ANDERSEN B., AUGUSTENBORG G., HANEL H.K.**
Diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatases in liver metastases.
Surg. Gynec. Obstet., 1971, 133, 763-773.
- 37 - **BADEN H., and ANDERSON B.**
Survival of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer.
Scand. J. Gastroent. 1975, 10, 221-223.

- 38 - BAILLET J., BEHAR A. et PAILLARD J.
La scintigraphie hépatique dans les cancers primitifs et secondaires du foie.
Ann. Gastroent. Hepat. 1975, 11, 467-474.
- 39 - BARBIN J.Y., PICHAT, LE GUYADER, TENDRON et LEBATARD-SARTRE.
Contributions à l'étude des variations des branches de l'artère hépatique.
C.R. Assoc. Anat., 1962, 48, 197-211.
- 40 - BARRA J.A., YOUINOU P. et GUERIN J.
Le dosage de la lactate-déshydrogénase dans la détection des métastases hépatiques.
Concours Méd., 1975, 97, 4881-4883.
- 41 - BAUM S., SILVER L. and VOUCHIDES D.
The recognition of hepatic metastases through radio isotope colour scanning.
J.A.M.A. 1966, 197, 83-87.
- 42 - BEAHRS O.H. and SANFELIPPO P.M.
Factors in prognosis of colon and rectal cancer.
Cancer, 1971, 28, 213-218.
- 43 - BEL A., DIETSCH R., ALARY R., SAVOYE B., LEVRAT R. et coll.
La guanine deaminase ou guanase, enzyme de cytolysé hépatique.
Sa valeur diagnostique à propos de 500 malades.
Presse Med., 1970, 78, 495-499.
- 44 - BENGMARK S. and HAFSTROM L.
The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver.
Cancer 1969, 23, 198-202.
- 45 - BENGMARK S. and ROSENGREN K.
Angiographic study of the collateral circulation to the liver after ligation of the hepatic artery in man.
Am. J. Surg. 1970, 119, 620-624.
- 46 - BENGMARK S., BORJESSON B., OLSSON A., VANG J.
Chirurgie des métastases hépatiques.
Schweiz. Rundschau Med. 1974, 63, 516-521.
- 47 - BENGMARK S., FREDLUND P., GORANSSON G. et OLSSON A.
La déartérialisation du foie.
Encycl. Méd. Chir. Paris Tech. Chir. App. Dig. 3, 23, 10, 40-782.
- 48 - BENNET J., CHALUT J., PARAF A. et PROT D.
L'artériographie hépatique dans le diagnostic des tumeurs du foie.
Presse Med., 1964, 72, 877-882.
- 49 - BERGE T., EKELUND G., MELLNER C., PIHL B. and WENCKERT A.
Carcinoma of the colon and rectum in a defined population.
Acta. Chir. Scand. 1973, supp 438.
- 50 - BESSOT M., MARTIN J., DUPREZ A.
Les possibilités thérapeutiques dans les métastases hépatiques des cancers digestifs.
Arch. Mal. App. Digest. 1967, 56, 841-848.
- 51 - BESSOT M. et DUPREZ A.
Le traitement des cancers du foie par la perfusion régionale.
J. Chir. 1968, 95, 185-202.

- 52 - **BESSOT M., LORENZINI Cl. et coll.**
Traitement par chimiothérapie régionale et séquentielle avec synchronisation des tumeurs du foie.
Actualités chirurgicales - 75ème congrès de chirurgie. Masson Edit. 1974, 609-619.
- 53 - **BIERMAN H.R., MILLER T.R., BYRON R.L. Jr., KELLY K.H., DOD and BLACK**
Intra-arterial catheterization of viscera in man.
Am. J. Roentg. 1951, 66, 556.
- 54 - **BISSET J.P., PIEROTTI Th. et LALANNE C.M.**
Etude comparée entre la ponction de tissu hépatique et la scintigraphie hépatique dans le diagnostic précoce des métastases hépatiques.
Gaz. Med. France 1974, 81, 4093-4098.
- 55 - **BLOOMENTHAL E.D. and SPELLBERG M.A.**
Therapy for carcinoma of the liver.
Am. J. Gastroent. 1971, 56, 334-345.
- 56 - **BOCKUS H.L., KALSER M.H., MOUHRAN Y., LAUCKS R., BASSET J.**
Early clinical manifestations of cancer of the colon and rectum.
Dis. Col. et Rect. 1959, 2, 58-68.
- 57 - **BONEU A., ARMAND J.P., BLASCO A., BUGAT R., BONEU B., LUCOT H., PRIS F., COMBES P.F.**
Demi-vie du fibrinogène marqué à l'iode 131 chez les cancéreux. Effets de l'héparine.
Nouv. Presse Med., 1976, 5, 415-418.
- 58 - **BONNARD J., MARIONNEAU J., DEHORNE J.J. et DEHORNE M.**
Intérêt de la gamma-glytamyl transpeptidase dans les envahissements hépatiques métastatiques.
Ouest Med., 1973, 26, 1491-1498.
- 59 - **BONNEVIE R.**
Confrontations des résultats des techniques scintigraphiques et angiographiques dans l'exploration des lésions hépatiques en foyers.
Thèse Lyon 1970.
- 60 - **BOONE D.J., ROUTH D.J.I. and SCHRANTZ R.**
Gamma glutamyl transpeptidase and 5' Nucleotidase.
Comparison as diagnostics for hepatic disease.
Amer. J. Clin. Path. 1974, 61, 321-327.
- 61 - **BOUCHET Y., CHAMPETIER J., BRABANT A., CASSAR J.P.**
Hépatectomies pour cancer secondaire du foie.
Lyon Chir. 1974, 70, 123-125.
- 62 - **BOULARD Cl., FABRE J., BIERME R., PRIS J., GOLDBERGER E., DELSOL G.,**
Anémie hémolytique micro angiopathique et coagulation intravasculaire disséminée au cours des cancers métastatiques.
Presse Med., 1971, 79, 1347-1349.
- 63 - **BOURGEON R., BORELLI J.P. et TRAN DIEN K.**
La veine mésentérique inférieure, voie d'exploration et de chimiothérapie.
J. Chir. 1973, 106, 323-326.
- 64 - **BOURGEON R., MOUIEL J., BORELLI J.P., ISMAN H.**
A propos de la ligature de l'artère hépatique et de la chimiothérapie régionale.
Chir. 1973, 99, 161-166.
- 65 - **BOURGEON R., MOUIEL J., BORELLI J.P.**
La suppuration au cours des desartérialisations et chimiothérapies pour cancer du foie.
Actualités Chirurgicales, 74ème congrès de Chirurgie - Masson Edit. 1973, p. 242.

- 66 - **BOURGEON R., ISMAN H., BORELLI J.P.**
 Traitement des tumeurs malignes du foie. Principes directeurs.
 Actualités chirurgicales, 75ème Congrès de Chirurgie - Masson Edit. 1974, 585-606.
- 67 - **BOURGEON R., MARCHAL G., PETTAVEL J., ISMAN H. et BRISARD M.**
 Le traitement actuel des cancers métastatiques du foie d'origine colorectale.
 Actualités Chirurgicales, 78ème Congrès Français de Chirurgie - Masson Edit. 1977.
- 68 - **BRASFIELD R.D., BOWDEN L. and Mc PEAK Ch.**
 Major hepatic resection for malignant neoplasms of the liver.
 Ann. Surg., 1972, 176, 171-177.
- 69 - **BREEDIS Ch. and YOUNG G.**
 The blood supply of neoplasms in the liver.
 Am. J. Pathol., 1954, 30, 969-985.
- 70 - **BREHANT J., HALPERN B.**
 Modification de l'antigénicité de la cellule cancéreuse par la chaleur.
 Nouv. Presse Med., 1976, 5, 299-300.
- 71 - **BRENIER J.L.**
 Le rôle du chirurgien en cancérologie.
 Cahiers de Chirurgie 1976, 18, 23-26.
- 72 - **BRENNAN M.J., TALLEY R.W., DRAKE E.H. et al.**
 5 Fluorouracil treatment of liver metastases by continuous hepatic artery infusion via
 Courmand catheter.
 Ann. Surg. 1963, 158, 405-419.
- 73 - **BRISAUD et SABOURIN**
 Sur la constitution lobulaire du foie et les voies de la circulation sanguine intrahépatique.
 C.R. Soc. Biol. 1888, 5, 757-762.
- 74 - **BROWN C.E. and WARREN S.**
 Visceral metastasis from rectal carcinoma.
 Surg. Gynec., Obstet., 1938, 66, 611-621.
- 75 - **BROWN C.R.**
 B.C.G. in the treatment of carcinoma of the colon.
 J. Abdom. Surg., 1973, 15, 186-191.
- 76 - **BRUHIÈRE J.**
 Valeur et place de la Scintigraphie dans le diagnostic des néoplasmes hépatiques.
 Thèse Lyon 1968.
- 77 - **BRUNET M., BERLIE J. et MAUJOL L.**
 La mortalité par le cancer en France en 1967.
 Bull. INSERM, 1969, 24, 69-90.
- 78 - **BRUNSCHWIG A. and MORTON D.R.**
 Resection of abdominal carcinomas involving the liver and spleen secondarily.
 Ann. Surg., 1946, 124, 746-754.
- 79 - **BRUNSCHWIG A.**
 Hepatic lobectomy for metastatic cancer.
 Cancer, 1963, 16, 277-282.
- 80 - **BUBLITZ G.**
 Röntgendiagnostik der Lebermetastasen.
 Röntgen. BL. 1975, 28, 406-412.

- 81 - **BUCKWALTER J.A. and KENT T.H.**
Prognosis and surgical pathology of carcinoma of the colon.
Surg. Gynec. Obstet. 1973, **136**, 465-472.
- 82 - **BUFFIN R.P.**
Cancer du colon gauche avec métastase hépatique unique. Hémi-colectomie élargie.
Hépatectomie partielle. Survie de 8 ans.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie 1962, **37**, 241-246.
- 83 - **BURLUI D. et TEJU D.**
La reperméabilisation de la veine ombilicale voie d'exploration et de traitement per- et post-opératoire.
Presse Med., 1966, **74**, 179-180.
- 84 - **BURROWS J.H., TALLEY R.W., DRAKE E.H., SAN DIEGO E.L., TUCKER W.G.**
Infusion of fluorinated pyrimidines into hepatic artery for treatment of metastatic carcinoma of liver.
Cancer 1967, **20**, 1886-1892.
- 85 - **BUSSEY H.J.R.**
The treatment of advanced carcinoma of the rectum.
Proc. R. Soc. Med. 1969, **62**, 1221-1223.
- 86 - **BYRON R.L., PEREZ F.M., YONEMOTO R.H., BIERMAN H.R. et al.**
Left brachial arterial catheterization for chemotherapy in advanced intra abdominal malignant neoplasms.
Surg., Gynec., Obstet., 1961, **112**, 689-696.
- 87 - **CACHIN M., PERGOLA F., et BONNIN A.**
Les tumeurs bénignes du foie.
Revue du Prat. 1974, **24**, 3001-3019.
- 88 - **CADY B., MONSON D.O. and SWINTON N.W.**
Survival of patients after colonic resection for carcinoma with simultaneous liver metastases.
Surg., Gynec., Obstet., 1970, **131**, 697-700.
- 89 - **CADY B.**
Hépatocirculaire arterial patency and complications after catheterisation for infusion chemotherapy.
Ann. Surg., 1973, **178**, 156-161.
- 90 - **CADY B., OBERFIELD R.A.**
Regional infusion chemotherapy of hepatic metastases from carcinoma of the colon.
Am. J. Surg. 1974, **127**, 220-227.
- 91 - **CAMERON G.R.**
The liver as a site and source of cancer.
Br. Med. J., 1954, **1**, 347-352.
- 92 - **CAMMACK K.V.**
Clinical experience with palliation of metastatic adenocarcinoma with 5-fluorouracil chemotherapy.
Am. J. Surg., 1964, **108**, 673-676.
- 93 - **CAPPELAERE P., DEMAILLE A. et ADENIS L.**
Les Traitements des métastases hépatiques.
La Clinique, 1970, **662**, 31-39.
- 94 - **CARLSSON S.**
Fibrinogen degradation products in serum from patients with cancer.
Acta. Chir. Scand., 1973, **139**, 499-502.

- 95 - **CARMEL R.**
Extreme elevation of serum transcobalamin I in patients with metastatic cancer.
N. Engl. J. Med., 1975, 292, 282-284.
- 96 - **CAROLI J., RIBET A. et PARAF A.**
Précis des maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires.
Masson Edit., Paris 1975.
- 97 - **CARON J., LAVAL JEANTET M., LAMARQUE J.L. et coll.**
Exploration artériographique des cancers secondaires du foie. Intérêt des iodo lipides par injection artérielle.
Sem. Hôp. Paris 1973, 49, 3367-3370.
- 98 - **CASTAGNA J., BENFIELD J.R., YAMADA H., JOHNSON D.E.**
The reliability of liver scans and function tests in detecting metastases.
Surg., Gynec. Obstet., 1972, 134, 463-466.
- 99 - **CATANZANO G., CUBERTAFOND P. et HIRIGOYEN M.**
Hyperplasies nodulaires focales du foie observées au cours de traitements oestroprogestatifs.
N. Presse. Med., 1976, 5, 1755-1756.
- 100 - **CATTELL R.B.**
Successfull removal of liver metastases from adeno carcinoma of rectum.
Lahey Clinic Bull. 1940, 2, 7-11.
- 101 - **CEDERMARK B.J., BLUMENSON L.E., PICKREN J.W., HOLYHOKE DE. and ELIAS E.G.**
The significance of metastases to the adrenal glands in adeno carcinoma of the colon and rectum.
Surg., Gynec., Obst., 1977, 144, 537-546.
- 102 - **CEROTTINI J.C. et MACH J.P.**
L'utilité des tests immunologiques en cancérologie.
Revue Française de Gastroentérologie, 1973, 92, 71-80.
- 103 - **CHAIMOFF C., WOLLOCH Y., EICHHORN F. and DINTSMAN M.**
Gamma-glutamyl transpeptidase as an aid in the diagnosis of liver metastases.
Israël J. Med. Sci., 1975, 11, 781-784.
- 104 - **CHAMPAULT F., GARNIER M., et PATEL J.C.**
Diagnostic des métastases hépatiques par dosage enzymatique . intérêt de la gamma-glutamyl-transpeptidase.
N. Press. Med., 1977, 6, 1635-1637.
- 105 - **CHAMPEAU M., PINEAU P. et CHALEIL B.**
A propos des dépistages et du traitement des métastases hépatiques des cancers digestifs.
Arch. Mal. App. Dig. 1961., 50, 530-536.
- 106 - **CHAMPEAU M.**
Métastases hépatiques.
Vie Méd. 1968, 49, 249-257.
- 107 - **CHARBONNIER A., CACHIN M., PERRIN J. et LAUNOIS J.P.**
Diagnostic différentiel des tumeurs solides et liquides du foie par échotomographie B ultrasonore.
Arch. Mal. App. Dig. 1971, 60, 151-152.
- 108 - **CHARBONNIER A., CACHIN M., SCHULLER Ch., FLUTEAU G. et FLUTEAU D.**
Place de l'échotomographie B ultra sonore dans le diagnostic des cancers du foie.
Ann. Gastroent., hepat., 1975, 11, 485-497.

- 95 - **CARMEL R.**
Extreme elevation of serum transcobalamin I in patients with metastatic cancer.
N. Engl. J. Med., 1975, 292, 282-284.
- 96 - **CAROLI J., RIBET A. et PARAF A.**
Précis des maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires.
Masson Edit., Paris 1975.
- 97 - **CARON J., LAVAL JEANTET M., LAMARQUE J.L. et coll.**
Exploration artériographique des cancers secondaires du foie. Intérêt des iodo lipides par injection artérielle.
Sem. Hôp. Paris 1973, 49, 3367-3370.
- 98 - **CASTAGNA J., BENFIELD J.R., YAMADA H., JOHNSON D.E.**
The reliability of liver scans and function tests in detecting metastases.
Surg., Gynec. Obstet., 1972, 134, 463-466.
- 99 - **CATANZANO G., CUBERTAFOND P. et HIRIGOYEN M.**
Hyperplasies nodulaires focales du foie observées au cours de traitements oestroprogestatifs.
N. Presse. Med., 1976, 5, 1755-1756.
- 100 - **CATTELL R.B.**
Successfull removal of liver metastases from adeno carcinoma of rectum.
Lahey Clinic Bull. 1940, 2, 7-11.
- 101 - **CEDERMARK B.J., BLUMENSON L.E., PICKREN J.W., HOLYHOKE DE. and ELIAS E.G.**
The significance of metastases to the adrenal glands in adeno carcinoma of the colon and rectum.
Surg., Gynec., Obst., 1977, 144, 537-546.
- 102 - **CEROTTINI J.C. et MACH J.P.**
L'utilité des tests immunologiques en cancérologie.
Revue Française de Gastroentérologie, 1973, 92, 71-80.
- 103 - **CHAIMOFF C., WOLLOCH Y., EICHHORN F. and DINTSMAN M.**
Gamma-glutamyl transpeptidase as an aid in the diagnosis of liver metastases.
Israël J. Med. Sci., 1975, 11, 781-784.
- 104 - **CHAMPAULT F., GARNIER M., et PATEL J.C.**
Diagnostic des métastases hépatiques par dosage enzymatique . intérêt de la gamma-glutamyl-transpeptidase.
N. Press. Med., 1977, 6, 1635-1637.
- 105 - **CHAMPEAU M., PINEAU P. et CHALEIL B.**
A propos des dépistages et du traitement des métastases hépatiques des cancers digestifs.
Arch. Mal. App. Dig. 1961., 50, 530-536.
- 106 - **CHAMPEAU M.**
Métastases hépatiques.
Vie Méd. 1968, 49, 249-257.
- 107 - **CHARBONNIER A., CACHIN M., PERRIN J. et LAUNOIS J.P.**
Diagnostic différentiel des tumeurs solides et liquides du foie par échotomographie B ultrasonore.
Arch. Mal. App. Dig. 1971, 60, 151-152.
- 108 - **CHARBONNIER A., CACHIN M., SCHULLER Ch., FLUTEAU G. et FLUTEAU D.**
Place de l'échotomographie B ultra sonore dans le diagnostic des cancers du foie.
Ann. Gastroent., hepat., 1975, 11, 485-497.

- 109 - **CHAUDHURI T.K., CHAUDHURI T., GO R.T., TAUBE R.R. and CHRISTIE J.H.**
Uptake of ^{87}mSr by liver metastasis from carcinoma of colon.
J. Nucl. Med., 1973, 14, 293-294.
- 110 - **CHERMET J., BIGOT J.M. et MONNIER J.P.**
Les anastomoses des artères hépatiques. Aspects angiographiques.
J. Radiol. Electrol., 1975, 56, 663-672.
- 111 - **CHEVREL J.P., LASSAU J.P. et ALEXANDRE J.H.**
Les variations d'origine et de distribution des artères hépatiques. A propos de 2 variations rares.
Arch. Anapath., 1964, 12, 105-106.
- 112 - **CHOMET B., VALAITIS J. and PEARAH G.**
Metastatic carcinoma in the cirrhotic liver.
Amer. J. Med. Sci., 1959, 238, 753-759.
- 113 - **CHU T.M.**
Current status of carcino-embryonic antigen assay.
Sem. Nucl. Med. 1975, 5, 255-262.
- 114 - **CLARKSON B., YOUNG Ch. et al.**
Effects of continuous hepatic artery infusion of anti metabolites on primary and metastatic cancer of the liver.
Cancer 1962, 15, 472-488.
- 115 - **CLAUSS B.**
Place de la chirurgie dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.
Thèse Montpellier 1974.
- 116 - **CLOT J.P., CADY J., DIEP H. et MERCADIER M.**
Les résections hépatiques réglées par digitoclasie. Bilan de 25 interventions.
Ann. Chir., 1972, 26, 497-502.
- 117 - **COLE W.H., ROBERTS S.S., WEBB R.S., STREHL F.W. and OATES G.D.**
Dissemination of cancer with special emphasis on vascular spread and implantation.
Ann. Surg., 1965, 161, 753-770.
- 118 - **COLLINS V.P., LOEFFLER R.K. and TIVEY H.**
Observations on growth rates of human tumors.
Am. J. Roentg., 1956, 76, 988-1000.
- 119 - **CONARD J., MORISOT P. et HUGUET C.**
Les troubles de l'hémostase au cours des hépatectomies partielles.
N. Presse Med. 1976, 5, 2519-2523.
- 120 - **CONN H.O. and SPENCER R.P.**
Observer error in liver scans.
Gastroenterology 1972, 62, 1085-1089.
- 121 - **COPELAND E.M., MILLER L.D. and JONES R.S.**
Prognostic Factors in carcinoma of the colon and rectum.
Am. J. Surg., 1968, 116, 875-881.
- 122 - **COSTA-ROMA J., COROMNAS A., MARCUELLO E. et BALCELLS A.**
Gamma glutamyl transpeptidase in hepatic neoplasia.
Med. Clin. 1974, 62, 239-246.
- 123 - **COUINAUD Cl.**
Le foie. Etude anatomique et chirurgicale.
Masson Edit., Paris 1957.

- 124 - **COUINAUD Cl.**
Hépatectomies : résections gauches. A propos de 21 observations personnelles.
Presse Med., 1967, 75, 275-278.
- 125 - **COUINAUD Cl.**
Multiplicité des artères hépatiques : mise en évidence d'anastomoses distales.
Presse Med., 1970, 78, 1365.
- 126 - **COUINAUD Cl, JUIN et WEINFELD C.**
Ligature délibérée de l'artère hépatique.
Chirurgie 1970, 96, 494-499.
- 127 - **COUINAUD C.**
Ligature de l'artère hépatique et désartérialisation hépatique.
J. Chir. 1972, 104, 7-22.
- 128 - **CURRERI A.R. and MACKMAN S.**
Reoperation in carcinoma of the colon following resection and adjuvant chemotherapy.
Surg., Gynec., Obstet., 1966, 123, 274-276.
- 129 - **DARGENT M., BOURGOIN J.J. et coll.**
Contribution à l'étude des voies vasculaires des tumeurs hépatiques.
Chirurgie 1971, 97, 355-366.
- 130 - **DAVIES R.J., VERNON M. and CROFT D.N.**
Liver snaps and the detection of clinically unsuspected liver metastases.
Lancet 1974, 1/7852, 279-280.
- 131 - **DECHAUX J.P.**
Valeur de l'échotomographie B dans le diagnostic des tumeurs hépatiques.
Thèse Lyon 1975.
- 132 - **DELAGE J.**
Modes d'envahissement du parenchyme hépatique par le cancer.
Ann. Anat. Path. 1959, 4, 506-514.
- 133 - **DELARUE J., CHOMETTE G., AURIOL M.**
Les cancers secondaires du foie : anatomie pathologique et contribution à l'étude de leur vascularisation.
Arch. Mal. App. Digest. 1963, 52, 1296-1307.
- 134 - **DELARUE J., ABELANET R. et CHOMETTE G.**
La vascularisation des tumeurs malignes.
Presse Med. 1965, 73, 1517-1522.
- 135 - **DELAVIERRE Ph. et MARTIGNON Cl.**
La biopsie et la cytologie perlaparoscopiques dans les cancers primitifs et secondaires du foie.
Ann. Gastroent. hépat. 1975, 11, 475-484.
- 136 - **DEMIRLEAU J. et coll.**
Tentative d'homogreffes hépatique.
Mem. Acad. Chir. Paris 1964, 90, 177-179.
- 137 - **DEN BLAAUWEN D.H. and THIJS L.G.**
The bromsulphalein and galactose tolerance tests in patients with various liver diseases
A comparative study.
Acta Gastro-ent. Belg. 1973, 36, 345-375.
- 138 - **DESAIVE C.**
Marqueurs sériques et cancers recto coliques.
Actualités chirurgicales - 76ème Congrès Français de Chirurgie - Masson Edit. Paris 1975.

- 139 - DEVIC G., GARDE J., GELAIN J. et AYMARD J.
Les hépatectomies majeures en pratique chirurgicale.
Lyon Chir. 1975, 71, 3-8.
- 140 - DILLARD B.M.
Experience with twenty six hepatic lobectomies and extensive hepatic resections.
Surg., Gynec., Obstet., 1969, 129, 249-257.
- 141 - DOUTRE L.P., PERISSAT J., BOBOIS J.P. et BARANDON E.
Place de la désartérialisation dans le traitement des cancers primitifs et secondaires du foie.
Bordeaux Méd., 1976, 9, 2081-2086.
- 142 - DOYON D., REGENSBERG Cl., FRILEUX Cl., PAILLASSE J. et JOURDE A.M.
L'embolisation artérielle hépatique doit-elle remplacer la désartérialisation des tumeurs malignes hépatiques.
Actualités chirurgicales - 75 ème Congrès de Chirurgie - Masson Edit. 1974, p. 621.
- 143 - DOYON D., MOUZON A., JOURDE A.M. et al.
L'embolisation artérielle hépatique dans les tumeurs malignes du foie.
Ann. Radiol., 1974, 17, 593-603.
- 144 - DUBOIS J.B., JOYEUX H., GARY-BOBO J., POURQUIER H., PUJOL H. et SOLASSOL Cl.
Les agents physiques dans le traitement préopératoire et postopératoire des cancers du rectum.
Ann. Gastroent. hépat., 1977, 13, 75-80.
- 145 - DUKES C.E.
Cancer of the rectum : an analysis of 1000 cases.
J. of Path. 1940, 1, 527-539.
- 146 - DUKES C.E. and BUSSEY H.J.R.
The spread of rectal cancer and its effects on prognosis.
Brit. J. Cancer, 1958, XII, 309-320.
- 147 - DUSTIN P.
Leçons d'anatomie pathologique générale.
Maloine Edit. - Paris 1969.
- 148 - DWIGHT R.W., HIGGINS G.A. and KEEHN R.J.
Factors influencing survival after resection in cancer of the colon and rectum.
Am. J. Surg., 1969, 117, 512-522.
- 149 - ELIAS H. and SHERRICK J.C.
Morphology of the liver.
Academic Press Ed. New-York 1969 - p. 326.
- 150 - ELIAS G.E. et ELIAS L.L.
Some immunologic characteristics of carcinoma of the colon and rectum.
Surg., Gyn. & Obst. 1975, 141, 715-718.
- 151 - ELIAS E.G. and ELIAS L.L.
Autogenous leukocyte migration in human malignancies.
Cancer 1975, 36, 1393-1398.
- 152 - ENGELL H.C.
Cancer cells in the blood : a five to nine year follow up study.
Ann. Surg., 1959, 149, 457-461.
- 153 - ERJAVEC M., MOVRIN T. and SNAJDER J.
Subtraction scanning of liver metastasis with ^{67}Ga and ^{99}Tc (m).
J. Nucl. Biol. Med. 1975, 19, 53-57.

- 154 - **ETIENNE J.**
La biologie du cancer secondaire du foie.
Thèse Lyon 1971.
- 155 - **ETIENNE J.P., BUFFET C. et CHAPUT J.C.**
Diagnostic général et explorations des tumeurs malignes du foie.
Revue Prat., 1974, 24, 2953-2961.
- 156 - **FALK R.E., Mc GREGOR A.B., LANDI S., AMBUS U. and LANGER B.**
Immunostimulation with intraperitoneally administred bacille Calmette Guérin for advanced malignant tumors of the gastro intestinal tract.
Surg., Gynec., & Obst., 1976, 142, 363-368.
- 157 - **FALTERMAN K.W., HILL C.B., MARKEY J.C., FOX J.W. and COHN I.**
Cancer of the colon, rectum and anus . a review of 2313 cases.
Cancer, 1974, 34, 951-959.
- 158 - **FEE H.J. Jr., PROKOP E.K., CAMERON J.L., and WAGNER H.N.Jr.**
Liver scanning in patients with suspected abdominal tumor.
J. Amer Med. Ass. 1974, 230, 1675-1677.
- 159 - **FEKETE F. et CLOT Ph.**
Les métastases hépatiques - Leur découverte - Possibilités actuelles de traitement.
Rev. Prat. 1971, 21, 2565-2581.
- 160 - **FENSTER L.F. and KLATSKIN G.**
Manifestations of metastatic tumors of the liver.
Am. J. Med., 1961, 31, 238-248.
- 161 - **FERREIRA DOS SANTOS A.**
Arquitectura anatomociurgica do figado humano. Sua didactica actual.
Arquivo de anatomica et antropologia, 1965, XXXIII, 45.
- 162 - **FIDLER I.J.**
Immunologic factors in experimental metastases formation.
Internat. J. Radiation and Oncology 1975, 1, 93-97.
- 163 - **FISCHERMAN K., PETERSEN C.F., LINDKAER JENSEN S., CHRISTENSEN K.C. and EFSSEN F.**
Survival among patients with liver metastases from cancer of the colon and rectum.
Scand. J. Gastroent. 1976, Suppl 37, 111-115.
- 164 - **FISHER E.R. and TURNBULL R.B.**
The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma.
Surg. Gynec., Obstet., 1955, 100, 102-107.
- 165 - **FISHER B. and FISHER E.R.**
Experimental evidence in support of the dormant tumor cell.
Science, 1959, 130, 918-919.
- 166 - **FISHER E.R., HELLSTROM H.R. and FISHER B.**
Rarity of hepatic metastasis in cirrhosis - A misconception.
J.A.M.A., 1960, 174, 366-369.
- 167 - **FISHER B., FISHER E.R. and LEE S.H.**
The effect of alteration of liver blood flow upon experimental hepatic metastases.
Surg., Gynec., obstet., 1961, 112, 11-18.

- 168 - **FISHER B. et FISHER E.R.**
Host factors influencing the development of metastases.
Surg. Clin. North Amer., 1962, 42, 335-350.
- 169 - **FLAMANT R., MAUJOL L. et LASSERRE D.**
La mortalité par cancer en France en 1963.
Bull. INSERM 1964, 19, 911-942.
- 170 - **FLANAGAN L. Jr. and FOSTER J.H.**
Hepatic resection for metastatic cancer.
Am. J. Surg. 1967, 113, 551-557.
- 171 - **FLETCHER W.S., CHANDLER J.J. and DONALDSON S.S.**
Hepatic chemotherapy by arterial and venous infusion.
J.A.M.A., 1964, 187, 829-831.
- 172 - **FLOYD C.E., STIRLING C.T. and COHN I.**
Cancer of the colon rectum and anus . review of 1687 cases.
Ann. Surg. 1966, 163, 829-837.
- 173 - **FOCAN C.**
Chimiothérapie séquentielle basée sur l'hypothèse d'un rythme circadien de la prolifération tumorale.
Nouv. Presse Med., 1975, 4, 2709-2712.
- 174 - **FOLKMAN J.**
The vascularisation of tumors.
Scientific American 1976, 234, 59-73.
- 175 - **FORTNER J.G. et al.**
Traitement of colonic cancer metastatic to the liver.
Postgraduate Medicine, 1970, 213-215.
- 176 - **FORTNER J.G., MULCARE R.J., SOLIS A., WATSON R.C., GOLBEY R.B.**
Treatment of primary and secondary liver cancer by hepatic artery ligation and infusion chemotherapy.
Ann. Surg. 1973, 178, 162-172.
- 177 - **FORTNER J.G., SHIU M.H., KINNE D.W., KIM D.K. et al.**
Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion.
Ann. Surg. 1974, 180, 644-652.
- 178 - **FORTNER J.G., PENNEMAN R. and KRAKOFF I.H.**
Actinomycin D perfusion of the isolated liver for cancer.
Bull. Soc. Int. Chir. 1975, 34, 399-403.
- 179 - **FORTUNY I.E., THEOLOGIDES A. and KENNEDY B.J.**
Hepatic arterial infusion for liver metastases from colon cancer : comparaison of mitomycin C (NSC 26980) and 5 Fluoro-uracil (NSC 19893).
Cancer Chemother Rep. 1975, 59, 401-404.
- 180 - **FOSTER J.H.**
Survival after liver resection.
Cancer 1970, 26, 493-502.
- 181 - **FOUSSEREAU S., RODIER D. et PHILIPPE E.**
La cytémie cancéreuse chez l'homme.
Ann. Anat. Path., 1967, 12, 177-192.

- 182 - **FRECKMAN H.**
Chemotherapy for metastatic colorectal liver carcinoma by intraaortic infusion.
Cancer, 1971, 28, 1152-1160.
- 183 - **FRIESEN S.R., HARDIN C.A. and KITTLE C.F.**
Prolonged survivals after partial hepatectomies and second look procedures for primary and secondary carcinoma of the liver.
Surgery, 1967, 61, 203-209.
- 184 - **FROEHLICH F.**
Hépatectomie gauche typique réglée pour une métastase d'un épithélioma cylindrique du colon transverse.
Mem. Acad. Chir., 1953, 79, 730-735.
- 185 - **FUJISE Y.**
Studies of selective angiography in liver tumors.
Acta Med., 1975, 45, 63-89.
- 186 - **GALANTE M., DUNPHY J.E. and FLETCHER W.S.**
Cancer of the colon.
Ann. Surg. 1967, 165, 732-744.
- 187 - **GALVAN G. and POHL G.B.**
Klarung von Speicherdefekten im Leberszintigram durch gezielte perkutane Feinnadelpunktion.
Med. Klin., 1974, 69, 2071-2074.
- 188 - **GASIC G.J., KOCH P.A.G., HSU B., GASIC T.B., NIEWIAROWSKI S.**
Trombogenic activity of mouse and human tumors : effects on platelets, coagulation, and fibrinolysis and possible significance for metastases.
Z. Krebsforsch., 1976, 86, 263-277.
- 189 - **GASTON E.A.**
Liver resections for embolic metastases from cancer of the colon and rectum.
Dis. Colon & Rect. 1966, 9, 189-196.
- 190 - **GATES F. and DORE E.K.**
Streamline flow in the human portal vein.
J. Nucl. Med., 1973, 14, 79-83.
- 191 - **GEFFROY Y., METAYER P. et coll.**
Alpha foeto-protéine et cancer secondaire du foie.
Presse Med., 1970, 78, 1896.
- 192 - **GEINDRE M. et COULOMB M.**
Aspects artériographiques des cancers secondaires du foie et confrontations anatomiques.
Annales de Radiologie 1968, 11, 827-833.
- 193 - **GELIN L.E., LEWIS D.H., and NILSSON L.**
The effect of hepatic artery occlusion on the blood flow through metastatic tumor nodules.
Acta hepatosplenol, Stuttgart 1968, 15, 21-24.
- 194 - **GILBERTSEN V.A.**
The earlier diagnosis of adenocarcinoma of the large intestine ; a report of 1884 cases.
Cancer, 1971, 27, 143-149.
- 195 - **GILCHRIST R.K. and DAVID V.C.**
Lymphatic spread of carcinoma of the rectum.
Ann. Surg., 1938, 108, 621-642.

- 196 - **GILCHRIST R.K.**
Fundamental factors governing lymphatic spread of carcinoma.
Ann. Surg., 1940, 111, 630-639.
- 197 - **GIRARD M. et COULOT M.**
Valeur diagnostique de la laparoscopie en pathologie digestive.
J. Med. Lyon, 1958, 39, 49-68.
- 198 - **GLENN F. and Mc SCHERRY Ch. K.**
Carcinoma of the distal large bowel : 32 year review of 1026 cases.
Ann. Surg., 1966, 163, 838-849.
- 199 - **GOLDSMITH N.A. and WOODBURN R.T.**
The surgical anatomy pertaining to liver resection.
Surg. Gynec. Obstet., 1957, 105, 310.
- 200 - **GOLDSTEIN H.M., THAGGARD A., WALLACE S. and NEIMAN H.L.**
Priscoline augmented hepatic angiography.
Radiology 1976, 119, 275-279.
- 201 - **GRADY E.D., NOLAN T.R., CRUMBLEY A.J., LAROSE J.H. and CHEEK W.V.**
Internal hepatic radiotherapy : intra-arterial radiocolloid therapy for hepatic tumors.
Amer. J. Roentgenol., 1975, 124, 596-599.
- 202 - **GRINNELL R.S.**
Lymphatic metastases of carcinoma of the colon and rectum.
Ann. Surg., 1950, 131, 494-506.
- 203 - **GULESSERIAN H.P., LAWTON R.L. and CONDON R.E.**
Hepatic artery ligation and cytotoxic infusion in treatment of liver metastases.
Arch. Surg., 1972, 105, 280.
- 204 - **GUNTZ M. et CARON J.**
Hépatographie par injection intrasplénique de contraste huileux (lipiodol ultra-fluide). Son intérêt dans le diagnostic des formations tumorales intra-hépatiques.
Annales de Radiologie 1968, 11, 777-784.
- 205 - **HABERER H.**
Experimentelle Unterbindung der Leberarterie.
Arch. Klin. Chir. 1905, 78, 557-587.
- 206 - **HAHN R.G., MOERTEL C.G., SCHUTT A.J. and BRUCKNER H.W.**
A double blind comparison of intensive course 5 Fluoro uracil by oral vs. intravenous route in the treatment of colo rectal carcinoma.
Cancer 1975, 35, 1031-1035.
- 207 - **HATFIELD P.M.**
Role of liver scanning in the diagnosis of hepatic metastases.
Medical clinics of North America 1975, 59, 247-276.
- 208 - **HEALEY J.E. Jr.**
Vascular patterns in human metastatic liver tumors.
Surg. Gynec., Obstet., 1965, 120, 1187-1193.
- 209 - **HEANEY J. P., STANTON W.K., HALBERT D.S., SEIDEL J. and VICE T.**
An improved technic for vascular isolation of the liver.
Ann. Surg., 1966, 163, 237-241.

- 210 - **HEPP J., HERNANDEZ Cl., MOREAUX J. et BISMUTH H.**
L'artériographie dans les affections chirurgicales du foie, du pancréas et de la rate.
Masson et Cie Edit. Paris 1968.
- 211 - **HERBERMAN R.B.**
Immunologic approaches to the diagnosis of cancer.
Cancer 1976, 37, 549-562.
- 212 - **HERNANDEZ Cl., ALBOT G. et BOISSON J.**
Phlébographie cavo sus hépatique par contre injection et cancer secondaire du foie.
Arch. Mal. App. Dig., 1963, 52, 1287-1294.
- 213 - **HEUPEL H.W.**
Liver metastases simulating acute surgical abdomen.
Arch. Surg., 1966, 92, 273-276.
- 214 - **HIVET M., LAGADEC B., GUILLARD J.**
Place de l'hépatectomie dans les métastases des cancers digestifs. A propos de 2 cas.
Presse Med., 1969, 77, 1747-1749.
- 215 - **HIGGINS G.A., DWIGHT R.W., SMITH J.V. and KEEHN R.J.**
Fluorouracil as an adjuvant to surgery in carcinoma of the colon.
Arch. Surg., 1971, 102, 339-343.
- 216 - **HOGG L. and PACK G.T.**
Diagnostic accuracy of hepatic metastases at laparotomy.
Arch. Surg., 1956, 72, 251-252.
- 217 - **HONJO I. and KOZAKA S.**
Extensive resection of the liver in two stages.
Rev. Internat. Hepatol. 1965, 15, 309-319.
- 218 - **HONJO I. and MATSUMURA H.**
Vascular distribution of hepatic tumors. Experimental study.
Rev. Int. Hepat. 1965, 15, 681-690.
- 219 - **HONJO I., SUZUKI T. et YOSHITOMI G.**
L'artériographie sélective dans les cancers hépatiques.
Lyon Chir., 1968, 64, 235-241.
- 220 - **HONJO I., SUZUKI T., OZAWA K., TAKASAN H., KITAMURA O. and ISHIKAWA T.**
Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver.
Am. J. Surg., 1975, 130, 296-302.
- 221 - **HONJO I., OZAWA K., YAMAOKA Y. et KAMIYAMA Y.**
Application clinique du dosage du cytochrome a (+ a3) hépatique.
Lyon Chir. 1976, 72, 17-19.
- 222 - **HOOVER H.C. and KETCHAM A.**
Techniques for inhibiting tumor metastases.
Cancer, 1975, 35, 5-14.
- 223 - **HOOVER H.C. and KETCHAM A.S.**
Metastasis of metastases.
Am. J. of Surgery 1975, 130, 405-411.
- 224 - **HORICA C.A., PESCIA R., AKOVBIANTZ A. et al.**
Diagnose von Lebermetastasen und primären Hepatom mit Szintigraphie, Laparoskopie und Laparotomie.
Schweiz. Med. Wschr. 1975, 105, 1708-1711.

- 225 - **HOWLAND W.S., SCHWEIZER O., FORTNER J.G., SHIU M.H. et al.**
Intraoperative physiologic monitoring and management during, hepatic lobectomy using the liver isolation perfusion technic.
Am. J. Surg. 1975, **129**, 608-615.
- 226 - **HUGUES E.S.R.**
Long-term study of large bowel cancer.
Med. J. Aust. 1976, **2**, 365-368.
- 227 - **HUGUET C. et AZZOPARDI O.**
Valeur du dosage de la gamma-glutamyl-transpeptidase dans le dépistage des métastases hépatiques.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie., 1970, **45**, 113-117.
- 228 - **HUGUET C. et MORISOT P.**
Le clampage cave subtotal au cours des hépatectomies droites élargies.
J. Chir., 1972, **103**, 165-172.
- 229 - **HUGUET C., GALLOT D., OFFENSTADT G. et COLOIGNER M.**
Exclusion vasculaire totale du foie dans la chirurgie d'exérèse hépatique large. Intérêt et limites.
Nouv. Presse Med., 1976, **5**, 1189-1192.
- 230 - **HUGUET C.**
Les tumeurs du foie primitives et secondaires.
Cours du CES de Chirurgie - Lyon 13 - I - 1977.
- 231 - **HUGIER M.**
Les métastases hépatiques des cancers de l'appareil digestif. Fréquence, pronostic et possibilités de la chirurgie.
Ann. Gastro-ent. hépat. 1975, **11**, 305-312.
- 232 - **HUGUIER M.**
Les métastases hépatiques des cancers de l'appareil digestif.
Concours Médical 1975, **95**, 1977-1984.
- 233 - **HUYS J. et VAN VAERENBERGH**
Dépistage de métastases hépatiques au moyen d'iode 131 administré par voie rectale.
Presse Med. 1966, **74**, 1605-1606.
- 234 - **HUYS J., OTTE H., GATERA G. et coll.**
Chimiothérapie intraportale pour métastases hépatiques.
N. Presse Med., 1973, **2**, 1701-1702.
- 235 - **HYUN B.H., SINGER E.P. and SHARRET R.N.**
Esophageal varices and metastatic carcinoma of liver.
Arch. Pathol, 1964, **77**, 292-298.
- 236 - **IDEZUKI Y., SUGIURA M., HATANO S. and KIMOTO S.**
Hepatography for detection of small tumor masses in the liver. Experiences with oily contrast medium.
Surgery, 1966, **60**, 566-572.
- 237 - **IRVIN T.T., EDWARDS J.P. and GOLIGHER J.C.**
The value of plasma gamma-glutamyltranspeptidase in the detection of hepatic metastases.
Br. J. Surg., 1973, **60**, 347-349.
- 238 - **ISMAN H.**
La microcirculation artérielle intra hépatique. Documents cliniques. Etude anatomique . Données physiopathologiques. Dédutions thérapeutiques.
J. Chir., 1974, **107**, 105-117.

- 239 - **ISRAEL L., MANNONI P., RADOT E., GREENSPAN E.**
Réactions immunitaires et tumorales à l'échange de plasma dans les cancers avancés.
Nouv. Presse Med. 1976, 5, 433.
- 240 - **JACOBS E.M., REEVES W.J., WOOD D.A. et al.**
Treatment of cancer with weekly intravenous 5 fluorouracil.
Cancer, 1971, 27, 1302-1305.
- 241 - **JACQUILLAT Cl. et AUCLERC G.**
Chimiothérapie générale des cancers primitifs et secondaires du foie.
Ann. Gastroentérologie Paris 1976, 12, 345-348.
- 242 - **JAEGER Ph., PETTAVEL J., WUILLERET B., BERTHOLLET M.M., MACH J.P.**
Utilité et limites du dosage de l'antigène carcinoembryonnaire dans le surveillance post-opératoire de malades atteints de carcinomes du colon et du rectum. Schweiz. med. Wschr. 1975, 105, 1533-1538.
- 243 - **JAFFE B.M. et coll.**
Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases.
Surgery 1968, 127, 1-12.
- 244 - **JAMES O., WOOD E.J. and SHERLOCK Sh.**
67 Gallium scanning in the diagnosis of liver disease.
Gut., 1974, 15, 404-410.
- 245 - **JEANBLANC F.P.**
Place de l'hépatographie aux liposolubles dans l'exploration du foie.
Thèse Lyon 1973.
- 246 - **JOUBAUD F., BOYER J., BENBOUALI A., BAUDET P. et GACHET J.L.**
Cancer secondaire du foie d'origine gastrique avec alphafoetoprotéine positive.
N. Presse Med., 1977, 6, n° 7. 562-563.
- 247 - **JUSTIN-BESANCON L., CHRETIEN J., ETIENNE J.P. et DELAVIERRE Ph.**
Le diagnostic anatomopathologique des cancers du foie observés dans un service de médecine générale.
Arch. Mal. App. Dig. 1963, 52, 1309-1313.
- 248 - **KAHN S.P., LINDENAUER S.M., WOJTALIK R.S. and HILDRETH D.**
Clostridia hepatic abcess : an unusual manifestation of metastatic colon carcinoma.
Arch. Surg., 1972, 104, 209-212.
- 249 - **KARNOFSKY D.A.**
Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs.
Clin. Pharmacol. Ther. 1961, 2, 709-712.
- 250 - **KASHIWAGI T., KAMADA T. and ABE H.**
Dynamic studies on the portal hemodynamics by scintiphoto-splenoportography. Streamline flow in the human portal vein. Journal : Gastroenterology 1975, 69, 1292-1296.
- 251 - **KELLER J.W. and WILLIAMS R.D.**
Laparotomy for unexplained fever.
Arch. Surg. 1965, 90, 494-498.
- 252 - **KESSLER R.E. and RAMOS-YORDAN F.**
Evaluation of anticancer drugs by ombilical vein hepatography.
Cancer, 1967, 20, 319-322.
- 253 - **KHAZEI A.M., WATKINS E. and SULLIVAN R.D.**
Hepatic artery catheterization for prolonged infusion chemotherapy of liver cancer.
Surg. Clin. North. Amer., 1964, 44, 763-778.

- 254 - **KHAZEI A.M. and WATKINS E.L.**
Hepatic artery anomalies or deformities managed during infusion chemotherapy of liver cancer.
Surg. Clin. North Amer., 1965, **45**, 639-655.
- 255 - **KILGORE E.S., CALABRETTA A.M., WEIDNER W.A. and GRAHAM W.P.**
The accuracy of liver scanning in the detection of metastatic disease.
J. Surg. Oncol., 1975, **7**, 351-354.
- 256 - **KIM D.K., KINNE D.W. and FORTNER J.G.**
Occlusion of the hepatic artery in man.
Surg., Gynec., Obstet., 1973, **136**, 966-968.
- 257 - **KIM D.K., Mc SWEENEY J., YEH S.D.J. and FORTNER J.G.**
Tumors of the liver as demonstrated by angiography, scan and laparotomy.
Surg. Gynec & obst., 1975, **141**, 409-410.
- 258 - **KIM D.K.**
Acute renal failure after ligation of the hepatic artery.
Surg. Gyn., obst., 1976, **143**, 391-394.
- 259 - **KISSEL P. et BESSOT M.**
La chimiothérapie régionale et séquentielle des cancers digestifs.
Masson Edit. Paris 1971.
- 260 - **KLOPP T., CRANDALL T., BATEMAN J., BERRY N. and WINSHIP T.**
Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy. A preliminary report.
Ann. Surg., 1950, **132**, 811-832.
- 261 - **KOEHLER R.E., KOROBKIN M., LEWIS F.**
Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation.
Radiology 1975, **117**, 49-54.
- 262 - **KOUDAHL G. and FUNDING J.**
Hepatic artery ligation in primary and secondary hepatic cancer.
Acta Chir. Scand., 1972, **138**, 289-292.
- 263 - **KRAUS G.E. and BELTRAN A.**
Effect of induced infarction on rat liver implanted with walkercarcinoma 256.
Arch. Surg., 1959, **79**, 769-774.
- 264 - **KREEL L.**
Angiography in the diagnosis of liver tumours.
Proc. Roy. Soc. Med. 1974, **67**, 208-211.
- 265 - **LACOSTE G.**
Les micrométastases hépatiques.
Thèse Paris V René Descartes 1973.
- 266 - **LAFARGUE P., COUTURE J.C., et PONSOT P.**
Intérêt réel de la détermination de l'activité gamma-glutamyl transpeptidasique en pathologie hépato-biliaire après plus de 5000 déterminations.
Nouv. Presse Med. 1976, **5**, 1697-1698.
- 267 - **LAHIRI S.R., BOILEAU G. and HALL T.C.**
Treatment of metastatic colorectal carcinoma with 5 fluoro uracil by mouth.
Cancer, 1971, **28**, 902-906.
- 268 - **LAMARQUE J.L., SENAC J.P., BRUEL J.M. et TOULZA A.**
L'angiotomographie hépatique.
N. Presse Med., 1974, **3**, 1675.

- 269 - **LAMARQUE J.L.**
Artériographie hépatique.
Masson Edit. Paris 1974 .
- 270 - **LAMARQUE J.L., BRUEL J.M., BOUDOURES J.M. et al.**
Exploration artériographique, hépatographique, angiotomographique des cancers primitifs et secondaires du foie.
Rev. Fr. Gastro-entérol., 1975, **110**, 31-45.
- 271 - **LAMARQUE J.L., BRUEL J.M., DONDELINGER R., SENAC J.P. et al.**
La tomométrie abdominale. Application à l'étude du foie.
J. Radiol. Electrol., 1977, **58**, 253-260.
- 272 - **LAMBRET O.**
L'exploration manuelle du foie dans les cancers du rectum.
Chirurgie (Mémoires Acad.) 1943, **69**, 501502.
- 273 - **LAWRENCE W., TERTZ J.J. et al.**
Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colo rectal cancer.
Ann. Surg. 1975, **181**, 616.
- 274 - **LEE S.H., FISHER B. and FISHER E.R.**
Experimental factors influencing hepatic metastases : effet of increased arterial blood flow.
Proc. Soc. Biol. Med., 1963, **112**, 126-128.
- 275 - **LEGER L., PREMONT M., CHAPUIS Y., LEMAIGRE G. et GUERBET M.**
Hépatographie lipiodolée par voie transplénique.
Presse Med., 1968, **76**, 705-708.
- 276 - **LEGER L.**
Traitement des métastases hépatiques par ligature de l'artère hépatique et perfusion portale d'anti-mitotiques.
Presse Med. 1970, **78**, 1790.
- 277 - **LEONE L.A.**
The chemotherapy of colo rectal cancer.
Cancer, 1974, **34**, 972-976.
- 278 - **LE PIVERT P.**
Cryochirurgie en cancérologie.
Thèse Lyon 1974.
- 279 - **LIECHTY R.D., ZIFFREN S.E., MILLER F.E. et al.**
Adeno carcinoma of the colon and rectum : review of 2261 cases over a 20-year period.
Dis. Colon Rectum, 1968, **11**, 201-208.
- 280 - **LIEN W.M., ACKERMAN N.B.**
The blood supply of experimental liver metastases. II. A microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber.
Surgery, 1970, **68**, 334-340.
- 281 - **LIN T.Y.**
Results in 107 hepatic lobectomies with a preliminary report on the use of a clamp to reduce blood loss.
Ann. Surg. 1973, **177**, 413-421.
- 282 - **LIN T.Y.**
A simplified technique for hepatic resection : the crush method.
Ann. Surg., 1974, **180**, 285-290.

- 283 - **LINCOLN T.L.**
"National large bowel cancer project" Minutes of meetings.
Communication personnelle.
- 284 - **LOCKHART-MUMMERY H.E., RITCHIE J.K. and HAWLEY P.R.**
The results of surgical treatment for carcinoma of the rectum at St Mark's Hospital from 1948 to 1972.
Br. J. Surg., 1976, 63, 673-677.
- 285 - **LO GERFO P. and HERTER F.P.**
Carcino embryonic antigen and prognosis in patients with colon cancer.
Ann. Surg. 1975, 181, 81.
- 286 - **LONGMIRE W.P. and MARABLE S.A.**
Clinical experiences with major hepatic resections.
Ann. Surg., 1961, 154, 460-474.
- 287 - **LONGMIRE W.P., PASSARO E.P. and JOSEPH W.L.**
The surgical treatment of hepatic lesions.
Brit. J. Surg., 1966, 53, 852-859.
- 288 - **LORTAT-JACOB J.L., ROBERT H.G. et HENRY Ch.**
Un cas d'hépatectomie droite réglée.
Mem. Acad. Chir. 1952, 78, 244-251.
- 289 - **LORTAT-JACOB J.L.**
Indications et résultats des hépatectomies réglées.
Lyon Chir., 1966, 62, 784-789.
- 290 - **LOYGUE J., HUGUET C.L., GALLOT D.**
La ligature de l'artère hépatique : résultats de 16 interventions pratiquées pour tumeur maligne du foie.
Chirurgie, 1972, 98, 593-599.
- 291 - **LUTZ H., KATTERLE D., und PETZOLDT R.**
Ultraschalldiagnostik von Lebermetastasen.
Leber, Magen, Darm., 1975, 5, 223-227.
- 292 - **Mc CLELLAND R.R.**
Focal porta hepatis scintiscan defects : what is their significance ?
J. Nucl. Med. 1975, 16, 1007-1012.
- 293 - **Mc DERMOTT W.V., GREENBERGER N.J., ISSELBACHER K.J. and WEBER A.L.**
Major hepatic resection : diagnostic techniques and metabolic problems.
Surgery, 1963, 54, 56-64.
- 294 - **MACH J.P.**
L'antigène carcino embryonnaire.
Journées bourguignonnes d'hépatogastro-entérologie - Dijon - 3 et 4 avril 1976.
- 295 - **MACKMAN S., ANSFIELD S.J., RAMIREZ G. and CURRERI A.R.**
A second look at the second look operation in colonic cancer after the administration of fluorouracil.
Am. J. Surg., 1974, 128, 763-766.
- 296 - **MACPHEE I.W.**
The excision of malignant secondary hepatic deposits.
Br. J. Surg., 1969, 56, 831-833.
- 297 - **Mc SHERRY C.K., CORNELL G.N. and GLENN F.**
Carcinoma of the colon and rectum.
Ann. Surg., 1969, 169, 502-509.

- 298 - **MADDING G.F., KENNEDY P.A. and SOGEMEIER E.**
Hepatic artery ligation for metastatic tumor in the liver.
Am. J. Surg., 1970, **120**, 95-96.
- 299 - **MAGIS J.P.**
Hépatographie aux lipides iodés par voie intra-veineuse.
Thèse Lyon 1975.
- 300 - **MALLET-GUY P., FEROLDI J., DEVIC G., GANGOLPHE M. et ALMASQUE-DEDEU R.**
Etude expérimentale des ligatures de l'artère hépatique et de l'anastomose entre artère hépatique et veine porte.
Lyon Chir., 1952, **47**, 155-180.
- 301 - **MALLET-GUY Y. et coll.**
Notes sur les lésions ultrastructurales immédiates du foie après clampage expérimental de l'artère hépatique.
Lyon Chir., 1972, **68**, 170-175.
- 302 - **MANGUM J.F. and POWELL M.R.**
Liver scintiphotography as an index of liver abnormality.
J. Nucl. Med., 1973, **14**, 484-489.
- 303 - **MANHEINER L.H.**
Metastasis to the liver from a colonic polyp.
New Engl. J. Med., 1965, **272**, 144-145.
- 304 - **MANSFIELD C.M., KRAMER S., SOUTHARD M.E. and MANDELL G.**
Prognosis in patients with metastatic liver disease diagnosed by liver scan.
Radiology 1969, **93**, 77-84.
- 305 - **MANSFIELD C.M., FARRELL C. and ASBELL S.O.**
The use of thermography in the detection of metastatic liver disease.
Radiology 1970, **95**, 696-698.
- 306 - **MARCHAL G. et CLAUSS B.**
Les métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.
Ann. Gastro-ent. hépat. 1975, **11**, 253-281.
- 307 - **MARCHAL G. et CLAUSS B.**
(*) Place de l'exérèse chirurgicale dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.
Bordeaux Med. 1976, **9**, 2087-2094.
- 308 - **MARCHAL G., CLAUSS B. et GALLIFER B.**
L'essaimage tertiaire des métastases est-il possible?
Ann. Gastro-Enterologie - Paris 1976, **12**, 303-307.
- 309 - **MARCHAL G., CLAUSS B. et VERNETTE M.**
L'exérèse des métastases hépatiques des cancers digestifs. A propos de 19 observations.
Lyon Chir., 1977, **73**, 100-105.
- 310 - **MARION P., GOUNOT J. et ESTANOVE S.**
Hépatectomie droite partielle par voie abdominale.
Lyon Chir., 1958, **54**, 590-591.
- 311 - **MARKOWITZ J.**
The hepatic artery.
Surg., Gynec., Obstet., 1952, **95**, 644-646.
- (*) **MARCHAL G., CLAUSS B. et BORNEMANN R.**
Rôle éventuel de la morphologie de la bifurcation portale dans l'orientation et la localisation intra-hépatiques de la cythémie cancéreuse.
Ann. Gastroent. hépat. 1976, **12**, 189-201.

- 312 - **MARTIN F.**
L'immunothérapie des cancers digestifs.
Journées Bourguignonnes d'hépatogastroentérologie - Dijon - 3 - 4 avril 1976.
- 313 - **MASSEY W.H., FLETCHER W.S., JADKINS M.P., DENNIS D.L.**
Hepatic artery infusion for metastatic malignancy using percutaneously placed catheter.
Am. J. of Surgery 1971, **121**, 160-163.
- 314 - **MATHE G.**
La dernière cellule.
Presse Med., 1967, **75**, 2591-2593.
- 315 - **MATHE G. et KENIS Y.**
La chimiothérapie des cancers.
Expansion scientifique française Ed, 1975.
- 316 - **MATHE G.**
Les nouvelles frontières de la chimiothérapie des cancers.
Nouv. Presse Med., 1975, **4**, 3113-3116.
- 317 - **MATHE G.**
Le chirurgien et l'immunothérapie des cancers.
J. Chir., 1975, **110**, 241-248.
- 318 - **MATHE G., GARNIER H., KUSS R., BINET J.P., LE BRIGAND H. et al.**
Possibilités et indications d'une chirurgie de réduction du volume tumoral ou d'exérèse de métastases suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie.
Chirurgie, 1976, **102**, 335-343.
- 319 - **MATTHEIEM W. et KENIS Y.**
Le traitement des métastases hépatiques par chimiothérapie intra-artérielle.
Bull. Cancer, 1968, **55**, 261-268.
- 320 - **MATTHEIEM W. et KENIS Y.**
La chimiothérapie intra artérielle des lésions néoplasiques hépatiques.
Acta Chir. Belg. 1971, Suppl. 1, 123-136.
- 321 - **MAYO Ch. W. and SCHLICHE C.P.**
Carcinoma of the colon and rectum : a study of metastasis and recurrences.
Surg., Gynec., Obst., 1942, **74**, 83-91.
- 322 - **MAYS E.T. and WHEELER C.S.**
Demonstration of collateral arterial flow after interruption of hepatic arteries in man.
N. Engl. J. Med., 1974, **290**, 993-996.
- 323 - **MELKI G.**
Analyse ultrasonore des cancers du foie.
J. Radiol. Electrol., 1974, **55**, 223-232.
- 324 - **MELLIERE D. et HERNANDEZ Cl.**
Multiplicité des artères hépatiques ; mise en évidence d'anastomoses distales.
Presse Med., 1970, **78**, 1103-1106.
- 325 - **MIALARET J. et COUINAUD C.**
Exérèse réglée du lobe gauche du foie pour métastase néoplasique.
Sem. Hôp. Paris, 1953, **29**, 489-491.
- 326 - **MICHELS N.A.**
Newer anatomy of liver - variant blood supply and collateral circulation.
J.A.M.A., 1960, **172**, 125-132.

- 327 - **MILLER T.R. and GRIMAN O.R.**
Hepatic artery catheterization for liver perfusion.
Arch. Surg. 1961, 82, 423-425.
- 328 - **MODLIN J. and WALKER H. S.J.**
Palliative resections in cancer of the colon and rectum.
Cancer, 1949, 2, 767-776.
- 329 - **MÖLLER W.**
Leberresektion wegen Krebsmetastase.
Acta. Chir. Scand., 1936., 78 , 103-119.
- 330 - **MONIZ de BETTENCOURT J. et MIRABEAU CRUZ J.**
La circulation hépatique normale et pathologique.
Expansion scientifique française Ed. Paris 1970 .
- 331 - **MONOD-BROCA Ph. et TESTAS P.**
Faut-il opérer les métastases hépatiques des cancers primitifs connus et opérés.
Ann. Chir., 1966, 20, 767-772.
- 332 - **MOORE G.E. and BRIDENBAUGH R.B.**
Roentgen demonstration of the venous circulation in the liver :portal venography.
Radiology, 1951, 57, 685-690.
- 333 - **MORGENTHALER F.R.**
Chimiothérapie artérielle des tumeurs hépatiques primaires ou secondaires.
Thèse Lausanne 1972.
- 334 - **MORGENTHALER F.R. et PETTAVEL J.**
Association chimiochirurgicale dans le traitement des tumeurs primaires et secondaires du foie.
Helv. Chir. Acta, 1974, 41, 725-731.
- 335 - **MORI W., MASUDA M. and MIYANAGA T.**
Hepatic artery ligation and tumor necrosis in the liver.
Surgery 1966, 59, 359-363.
- 336 - **MORSON B.C. and DAWSON I.M.P.**
Gastro-intestinal pathology.
Blackwell Scientific Publications - Oxford 1972.
- 337 - **MORTON D.L.**
Immunotherapy of cancer : present status and future potential.
Cancer 1972, 30, 1647-1655.
- 338 - **MOUCHET A., MARQUAND J., GUIVARC'H M. et NATHAN G.**
Etude statistique à propos de 500 cas de cancers ano-rectaux. Indications thérapeutiques -
Résultats éloignés.
J. Chir. 1972, 104, 237-264.
- 339 - **MUROFF L.R. and JOHNSON P.M.**
The use of multiple radionuclide imaging to differentiate the focal intrahepatic lesions.
Amer. J. Roentgol. 1974, 121, 728-734.
- 340 - **MURRAY-LYON I. et coll.**
Treatment of secondary hepatic tumours by ligation of hepatic artery and infusion of cytotoxic
drugs.
The Lancet 1970, n° 2 - p 172-175.

- 341 - NAGASUE N., MURAKAMI H., AYABE L. et al.
Changes in liver function after hepatic dearterialization in man.
Jap. J. Surg., 1973, 3, 40-51.
- 342 - NIELSEN J., BALSLEV I. and JENSEN H.E.
Carcinoma of the colon with liver metastases.
Acta Chir. Scand., 1971, 137, 463-465.
- 343 - NIELSEN J., BALSLEV I., FENGER H.J., JENSEN H.E. and KRAGELUND E.
Carcinoma of the rectum with liver metastases.
Acta Chir. Scand., 1973, 139, 479-481.
- 344 - NILSSON L.A.V., RUDENSTAM C.M., ZETTERGREN L.
Vascularisation of liver tumours and the effect of hepatic artery ligation.
Bibl. Anat., 1966, 9, 425-431.
- 345 - NILSSON T., EDELING C.J., LAVAETZ O., MUNCK O. and OLSEN T.
Predictive value of liver scintiphography for demonstration of metastases in malignant gastro-intestinal disorders.
Acta Chir. Scand., 1976, 142, 231-234.
- 346 - NISHIYAMA H., LEWIS J.T., ASHARE A.B. and SAENGER E.L.
Interpretation of radionuclide liver images : do training and experience make a difference ?
J. Nucl. Med. 1975, 16, 11-16.
- 347 - NOLAN T.R., GRADY E.D., CRUMBLEY A.J. et al.
Internal hepatic radiotherapy. I. Organ distribution of colloidal $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ injected into a peripheral vein, the portal vein, or the arterial supply of the gastro intestinal tract in the rat.
Amer. J. Roentgenol., 1975, 124, 590-595.
- 348 - NORKIN S.A., HEIMANN R. and FAHIMI D.
Neoplasms, cirrhosis and hepatic metastases.
Cancer, 1962, 15, 1004-1008.
- 349 - OKUDA K., MUSHI H., KANNO H. et al.
Localized submassive liver cell necrosis as a terminal event of liver carcinoma.
Cancer, 1976, 37, 1965-1972.
- 350 - OSTEBAUX M., JEANMART L., DROCHMANS P. et BOLLAERT A.
Conception actuelle de la microcirculation hépatique.
J. Radiol. Electrol. 1976, 57, 243-250.
- 351 - OTTENHEIMER E.J. and OUGHTERSON A.W.
Observations on cancer of the colon and rectum in connecticut (on 5572 proved cases).
New Engl. J. Med. 1955, 252, 561-567.
- 352 - OXLEY E.M. and ELLIS H.
Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases.
Br. J. Surg., 1969, 56, 149-152.
- 353 - OZARDA A. and PIKREN J.
The topographic distribution of liver metastases. Its relation to surgical and isotope diagnosis.
J. Nucl. Med. 1962, 3, 149-152.
- 354 - PACK G.T. and BRASFIELD R.D.
Metastatic cancer of the liver. The clinical problem and its management.
Am. J. Surg., 1955, 90, 704-716.

- 355 - **PACK G.T. and ISLAMI A.H.**
Tumors of the liver.
Springer Verlag Berlin. Heidelberg New-York 1970.
- 356 - **PALMER R.**
Physiopathologie des opérations sur le foie et les vaisseaux hépatiques.
Thèse Paris 1934.
- 357 - **PAOLAGGI J.A. et DEBRAY Ch.**
Accidents de la laparoscopie. Enquête nationale.
Ann. Gastro-entérologie Paris 1976, 12, 335-343.
- 358 - **PECTOR J.C. et ROCMANS P.A.**
Détection des métastases hépatiques : analyse critique de la littérature.
Acta. Gastro-entérol. Belg, 1976, 39, 90-103.
- 359 - **PEDEN J.C. and BLALOCK W.N.**
Right hepatic lobectomy for metastatic carcinoma of the large bowel. Five-year survival.
Cancer, 1963, 16, 1133-1140.
- 360 - **PELTOKALLIO P.**
Carcinoma of the colon. A clinical study of 603 patients.
Acta Chir. Scand., 1965, suppl. 350.
- 361 - **PERISSAT J. et JUNES P.**
Hépatectomie partielle (bi-segmentectomie V et VI) pour tumeur secondaire unique du foie.
J. Med. Bordeaux, 1966, 143, 592.
- 362 - **PESTANA C., REITEMEIER R.J., MOERTEL C.G., JUDD E.S. and DOCKERTY M.B.**
The natural history of the carcinoma of the colon and rectum.
Am. J. Surg., 1964, 108, 826-829.
- 363 - **PETTAVEL J. et MORGENTHALER F.**
Traitement chimiothérapique des métastases hépatiques en fonction de leur évolution spontanée.
Schweiz. Med. Wschr. 1969, 99, 588-590.
- 364 - **PETTAVEL J. et MORGENTHALER F.**
Dix ans d'expérience de chimiothérapie artérielle des tumeurs primaires et secondaires du foie.
Ann. Gastroentérologie, Paris 1976, 12, 349-363.
- 365 - **PICHLMAIER H., GRUNDMANN R. und GRUNST J.**
Technik und Ergebnisse bei Leberresektion.
Langenbecks Arch. Chir. 1975, 340, 35-48.
- 366 - **PIETRI H., ROSELLO R., VIGNE J.P. et SERAFINO X.**
Echotomographie et scintigraphie appliquées à la recherche et à l'étude des néoformations du foie :
valeur comparée des méthodes.
Méditerr. Med. 1974, 2, 79-92.
- 367 - **PIETRI H., ROSELLO R., AIMINO R. et SERAFINO X.**
Echotomographie du foie avec représentation tridimensionnelle de l'organe.
N. Presse Med., 1976, 5, 1819-1822.
- 368 - **PINET F., AMIEL M., BOURGOIN J.J., CLERMONT A., PIERLUCA P. et DARGENT M.**
Microangiographie des tumeurs malignes du foie.
Ann. Radiol. 1972, 15, 437-443.
- 369 - **PLANIOL T. et CHENILLE E.**
L'échotomographie associée à la scintigraphie en hépatologie.
Med. Chir. Dig., 1973, 2, 255-263.

- 370 - **PLATTEBORSE R.**
Le foie en microscopie "in vivo".
Maloine Edit. Paris 1971.
- 371 - **PLATTEBORSE R.**
Atlas de Laparophotographies.
Maloine Edit. Paris 1972.
- 372 - **PLENGVANIT U., CHEARANAI O. et al.**
Collateral arterial blood supply of the liver after hepatic artery ligation ; angiographic study of twenty patients.
Ann. Surg., 1972, **175**, 105-110.
- 373 - **PLOMTEUX G. et TOULET J.**
Contribution de la biochimie au diagnostic des métastases hépatiques.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1971, **60**, 597-614.
- 374 - **PLOMTEUX G. et TOULET J.**
Diagnostic biologique des cancers primitifs et secondaires du foie.
Ann. Gastro-ent. Hépat. 1976, **12**, 65-78.
- 375 - **POILLEUX F.**
Les limites de la chirurgie dans les métastases hépatiques des cancers digestifs.
Bull. Acad. Med., 1972, **156**, 1000-1004.
- 376 - **POSTLETHWAIT R.W., ADAMSON J.E. and HART D.**
Carcinoma of the colon and rectum.
Surg., Gynec., Obstet., 1958, **106**, 257-270.
- 377 - **POTET F.**
Histopathologie du tube digestif.
Masson et Cie Edit. Paris 1974.
- 378 - **POUILLART P. et AMIEL J.L.**
Cahiers de chimiothérapie anti-cancéreuse.
Lab. Roger Bellon Ed. Paris 1977.
- 379 - **POUYET M.**
Perspectives thérapeutiques dans le cancer secondaire du foie.
J. Med. Lyon , 1968, **1155**, 2035-2042.
- 380 - **POUYET M., BERARD Ph., LECLERC CHALVET F., BIGAY J.G.**
Un cas de chimiothérapie intra artérielle prolongée pour métastase hépatique.
Lyon Chir. 1971, **67**, n° 1, 56-57.
- 381 - **PRAS P., PALLO D., MACHECOURT D. et MÜLLER J.M.**
Les métastases hépatiques calcifiées ou psammocarcinomes du foie.
Lyon Med., 1976, **236**, 793-796.
- 382 - **PRITCHARD J.H., WINSTON M.A., BERGER H.G. and BLAHD W.H.**
Diagnosis of focal hepatic lesions combined radio isotope and ultrasound techniques.
J. Amer. Med. Ass., 1974, **229**, 1463-1465.
- 383 - **PROST Christiane**
Frottements et souffles de la partie haute de l'abdomen. Intérêt pour le diagnostic des tumeurs hépato-pancréatiques.
Thèse Lyon 1975.

- 384 - **QUATTLEBAUM J.K.**
Massive resection of the liver.
Ann. Surg., 1953, **137**, 787-796.
- 385 - **QUATTLEBAUM J. K.**
Hepatic lobectomy for benign and malignant lesions.
Surg. Clin. North. Amer. 1962, **42**, 507-518.
- 386 - **RAMMING K.P., SPARKS F.C., EILBER F.R., CARMACK HOLMES E. and MORTON D.L.**
Hepatic artery ligation and 5-Fluoro uracil infusion for metastatic colon carcinoma and primary hepatoma.
Am. J. Surg. 1976, **132**, 236-242.
- 387 - **RANKING' G.B., BROWN C.H., CRILE G.**
Spontaneous regression of hepatic metastases from a carcinoma of the colon.
Ann. Surg., 1965, **162**, 156-160.
- 388 - **RANSOM H.K.**
Carcinoma of the colon.
Arch. Surg., 1952, **64**, 707-725.
- 389 - **RANSON J.H.C., ADAMS P.X., LOCALIO S.A.**
Preoperative assessment for hepatic metastases in carcinoma of the colon and rectum.
Surg. Gynec. Obstet. , 1973, **137**, 435-438.
- 390 - **RAPOPORT A.H., BURLESON R.L.**
Survival of patients treated with systemic fluoro-uracil for hepatic metastases.
Surg., Gynec., Obstet., 1970, **130**, 773-777.
- 391 - **RAPPAPORT A.M.**
The structural and functional unit in the human liver (liver acinus).
Anat. Rec., 1958, **130**, 673-689.
- 392 - **RASMUSSEN S.N., HOLM H.H., KRISTENSEN J.K., BARLEBO H.**
Ultrasonically-guided liver biopsy.
British Med. J., 1972, **2**, 500-503.
- 393 - **RATZKOWSKI E., BLONDHEIM S.H., BEN-PORATH M., HOCHMAN A. and KELETI A.**
The diagnosis of hepatic metastases by means of rectally administred radio iodine.
Am. J. Med. Sci., 1963, **245**, 283-288.
- 394 - **RAVUSSIN M. née VUILLERMET**
Pronostic et Survie des cancers secondaires du foie.
Thèse Lyon 1971.
- 395 - **REISS R. and ANTAL S.C.**
Indications for partial hepatectomy in metastatic disease.
Bull. Soc. Int. Chir., 1974, **33**, 172-177.
- 396 - **REMACLE-BONNET M. et DEPIEDS R.**
Etude immunochimique des métastases hépatiques de tumeur colique.
Path. Biol, 1975, **23**, 133-138.
- 397 - **RENDU E.**
La ligature délibérée de l'artère hépatique dans les cancers secondaires du foie.
Thèse Lyon 1974.
- 398 - **RENOUX G., RENOUX M.**
Influence de l'administration de lévamisole sur la réactivité des lymphocytes T de cancéreux avancés.
Nouv. Press. Med. 1976, **5**, 67-70.

- 399 - RIENHOFF W.F. and WOODS A.C.
Ligation of hepatic and splenic arteries in treatment of cirrhosis with ascites.
J.A.M.A., 1953, 152, 687-690.
- 400 - ROBILLARD J., DAVERNE A., HUMEAU F. et coll.
Tentatives de comparaison des méthodes radiologiques et isotopiques dans l'exploration du foie.
J. Radiol.Electrol. 1973, 54, 915-920.
- 401 - ROCHLIN D.B. and SMART C.R.
An evaluation of 51 patients with hepatic artery infusion.
Surg., Gynec., Obst., 1966, 123, 535-538.
- 402 - ROMIEU Cl., PUJOL H., SOLASSOL Cl., GESTIN Y. et JAMME M.
Chimiothérapie intra-artérielle des tumeurs du foie. A propos de 21 observations.
Montpellier Chir., 1967, 13, 183-198.
- 403 - ROMIEU Cl., BORIES-AZEAU A., PUJOL H., SOLASSOL Cl., et DAYAN L.
Chimiothérapie régionale des tumeurs du foie. A propos de 47 observations.
Lyon Chir., 1969, 65, 566-571.
- 404 - ROSENFELD A.T. and SCHNEIDER P.B.
Rapid evaluation of hepatic size on radio isotope scan.
J. Nucl. Med., 1974, 15, 237-240.
- 405 - ROSENTHAL S. and KAUFMAN S.
The liver Scan in metastatic disease.
Arch. Surg., 1973, 106, 656-659.
- 406 - ROUHIER D.
L'échotomographie du foie : résultats et valeur diagnostique à propos de 201 observations.
Thèse Lyon 1975.
- 407 - ROUSSELOT L.M., GROSSI C.E., SCATTERY J., ROSSI P., CONTE A.J. and RUZICKA F.F.
Hepatic out flow occlusion during hepatic artery infusion with chemotherapeutic agents.
Cancer., 1964, 17, 1579-1585.
- 408 - ROUX M. et CARCASSONNE F.
Les cancers du colon.
Masson Edit., Paris 1955.
- 409 - SAEGESSER F. et PETTAVEL J.
Oncologie chirurgicale.
Masson et Cie Edit., Paris 1971.
- 410 - SAIDEL G.M., LIOTTA L.A., and KLEINERMAN J.
System dynamics of a metastatic process from an implanted tumor.
J. Theor. Biol., 1976, 56, 417-434.
- 411 - SAIGOT Th.
Antigène carcino embryonnaire.
Nouv. Presse Med., 1976, 5, 1387-1390.
- 412 - SALOMON H.A. and KREPS S.J.
Twenty-six years of survival following carcinoma of sigmoid with prolonged liver metastases.
J.A.M.A., 1950, 144, 221-224.
- 413 - SANFELIPPO P. and BEAHRS O.H.
Factors in the prognosis of adeno carcinoma of the colon and rectum .
Arch. Surg., 1972, 104, 401-406.

- 414 - **SAROKHAN J. and QUARRIER S.**
Partial hepatectomy for metastatic carcinoma of the liver.
Surgery. 1953, 33, 431-433.
- 415 - **SAUBIER E.**
Traitement chirurgical du cancer du colon G.
Thèse Lyon 1948.
- 416 - **SAUER R., FAHRLANDER H. and FRIDRICH R.**
Comparison of the accuracy of liver scans and peritoneoscopy in benign and malignant primary and metastatic tumours of the liver - 222 confirmed cases examined.
Scand. J. Gastroent. 1973, 8, 389-394.
- 417 - **SCHABEL F.M.**
Concepts for systemic treatment of micro metastases.
Cancer, 1975, 35, 14-24.
- 418 - **SCHWARTZ S.I.**
Surgical diseases of the liver.
Mc GRAW - HILL Book Company New-York 1964.
- 419 - **SCUDAMORE H.H.**
Cancer of the colon and rectum - General aspects, diagnosis, treatment and prognosis.
Dis. Colon Rectum, 1969, 12, 105-114.
- 420 - **SEGALL H.N.**
An experimental anatomical investigation of the blood and bile channels of the liver.
Surg. Gynec., Obstet., 1923, 37, 152-178.
- 421 - **SELDINGER S.I.**
Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. A new technique.
Acta Radiol. (Stockholm) 1953, 39, 368-376.
- 422 - **SENEQUE J. et AUROUSSEAU R.**
Des possibilités de l'hépatectomie dans le traitement des tumeurs du foie.
J. Chir., 1950, 66, 22-36.
- 423 - **SEREGE H.**
Contribution à l'étude de la circulation du sang porte dans le foie et des localisations lobaires hépatiques.
J. Méd. Bordeaux, 1901, 31, 271-275 ; 291-295 ; 312-314.
- 424 - **SHERLOCK S.**
Diseases of the liver and biliary system.
Blackwell ed. Oxford 1965, p. 590-599.
- 425 - **SHERRICK J.C., ELIAS H. and KRISHNA MURTHY A.S.**
Reaction of the liver to metastatic carcinoma.
Arch. Path. 1963, 188-197.
- 426 - **SHERWIN R.P.**
Pathogenesis of metastasis formation.
Internat. J. Radiation Oncology 1975, 1, 101-105.
- 427 - **SILVAN DELGADO M.**
Metastasis hepaticas calcificadas.
Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 1973, 41, 831-834.
- 428 - **SOLASSOL Cl., JOYEUX H., SOLASSOL Ch. et ROMIEU Cl.**
Hépatectomie élargie pour métastases hépatiques des cancers colorectaux.
R.M.S.M., 1977, 3, 219-222.

- 429 - **SONG J., FROM P., MORRISSEY W.J. and SAMS J.**
Circulating cancer cells : pre-and post-chemotherapy observations.
Cancer, 1971, 28, 553-561.
- 430 - **SPARKS F.C., MOSHER M.B., HALLAUER W.C. et al.**
Hepatic artery ligation and postoperative chemotherapy for hepatic metastases clinical and patho-
physiological results.
Cancer, 1975, 35, 1074-1082.
- 431 - **SPENCER R.P. and WITEK J.T.**
Radionuclide studies on the growth of intrahepatic tumors and of the infiltrated liver.
Cancer 1973, 32, 838-842.
- 432 - **SPENCER R.P.**
Radionuclide liver scans in tumor detection.
Cancer 1976, 37, 475-479.
- 433 - **SPRATT J.S. and SPJUT H.J.**
Prevalence and prognosis of individual clinical and pathologic variables associated with colorectal carcinoma.
Cancer, 1967, 20, 1976-1985.
- 434 - **STADALNIK R.C., DE NARDO S.J., DE NARDO G.L. and RAVENTOS A.**
Critical evaluation of hepatic scintiangiography for neoplastic tumors of the liver.
J. Nucl. Med., 1975, 16, 595-601.
- 435 - **STARZL Th., BRETTSCHEIDER L. and PUTNAM Ch.**
Transplantation of the liver.
In "Progress in liver diseases." Grune and Stratton Edit. New-York 1970.
- 436 - **STARZL T.E., BELL R.H., BEART R.W., and PUTMAN Ch.W.**
Hepatic trisegmentectomy and other liver resections.
Surg., Gynec., Obst., 1975, 141, 429-437.
- 437 - **STEARNS M.W. and BINKLEY G.E.**
Palliative Surgery for cancer of the rectum and colon.
Cancer, 1954, 7, 1016-1019.
- 438 - **STEHLIN J.S., HAFSTROM L., GREEF P.J.**
Experience with infusion and resection in cancer of the liver.
Surg. Gynec., Obstet., 1974, 138, 855-863.
- 439 - **STONE P.W. and SAYPOL G.M.**
Partial hepatectomy.
Surg., Gynec., Obstet., 1952, 96, 191-200.
- 440 - **STORER E.H. and AKIN T.J.**
Chemotherapy of hepatic neoplasms via the umbilical portal vein.
Am. J. Surg., 1966, 111, 56-58.
- 441 - **STRAUB J.P.**
The diagnostic value of some serum enzymes in liver disease.
Neth. J. Med., 1975, 18, 273-278.
- 442 - **STRAUSS R.A. and PASCAL R.R.**
Invasive and metastasizing carcinoma in a small adenomatous polyp of the colon : report of a case
with demonstration of a tumor associated antigen.
Human pathology ,1975, 6, 256-259.

- 443 - **STUCKE K.**
Leberresektionen.
Arch. Klin. Chir., 1956, 284, 629-641.
- 444 - **SUGARBAKER E.V., COHEN A.M. and KETCHAM A.S.**
Do metastases metastasize ?
Ann. Surg., 1971, 174, 161-166.
- 445 - **SUGARBAKER P.H., WILSON R.E.**
Using celioscopy to determine stages of intra-abdominal malignant neoplasms.
Arch. Surg., 1976, 111, 41-44.
- 446 - **SULLIVAN R.D., NORCROSS J.W. and WATKINS E.Jr.**
Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic artery infusion.
N. Engl. J. Med., 1964, 270, 321-327.
- 447 - **SULLIVAN R.D. and ZUREK W.Z.**
Chemotherapy for liver cancer by protracted ambulatory infusion.
J.A.M.A., 1965, 194, 93-98.
- 448 - **SULLIVAN R.D. and OBERFIELD R.A.**
Protracted ambulatory infusion cancer chemotherapy of the liver and biliary system.
In Progress in liver diseases - Grune and Stratton Edit. New York 1970.
- 449 - **SUZUKI T., SARUMARU S., KAWABE K., HONJO I.**
Study of vascularity of tumors of the liver.
Surg. Gynec. Obstet., 1972, 134, 27-34.
- 450 - **SWINTON N.W. and COUNTS R.L.**
Cancer of the colon and rectum.
J.A.M.A., 1956, 161, 1139-1142.
- 451 - **SWINTON N.W., LEGG M.A. and LEWIS F.G.**
Metastasis of cancer of the rectum and sigmoid flexure.
Dis. Colon & Rect., 1964, 7, 273-277.
- 452 - **SYMONDS D. and VICKERY A.L.**
Mucinous carcinoma of the colon and rectum.
Cancer, 1976, 37, 1891-1900.
- 453 - **SZEBENI A., FALUS M. and SOBEL M.**
Experience with echo ultrasound diagnosis of liver metastases of abdominal tumors.
Magy. Onkol. 1974, 18, 170-178.
- 454 - **TAGNON H.J.**
La dissémination cancéreuse, problème central de la cancérologie.
Actualités chirurgicales - 76ème congrès français de chirurgie. Masson Edit. 1975.
- 455 - **TANDON R.N., BUNNELL I.L., COOPER R.G.**
The treatment of metastatic carcinoma of the liver by the percutaneous selective hepatic artery infusion of 5 Fluoro uracil.
Surgery 1973, 73, 118-121.
- 456 - **TAVERNIER J., DELORME G. et coll.**
Comparaison des résultats de l'hépatographie lipiodolée par voie artérielle et de la scintigraphie hépatique aux sulfocolloïdes ^{99m}Tc.
Ann. Radiol. 1974, 17, 205-211.

- 457 - **TOLOT F., LENGLET J.P. et DUFOIX V.**
Souffle épigastrique révélateur d'un cancer secondaire du foie.
Lyon Med., 1970, 223, 49-51.
- 458 - **TON THAT TUNG et NGUYEN DUONG QUANG**
Bilan d'une expérience de la chirurgie d'exérèse du foie.
Chirurgie 1970, 96, 836-840.
- 459 - **TON THAT TUNG**
Premiers essais cliniques de traitement du cancer primaire du foie par des agents immuno-stimulants administrés par voie systémique ou intra-tumorale.
Chirurgie 1975, 101, 542-555.
- 460 - **TUREK - MASCHIEDER M., KAZEM I.**
Palliative Irradiation for liver metastases.
J.A.M.A., 1975, 232, 625-628.
- 461 - **TYGSTRUP N., WINKLER K et ANDREASSEN M.**
Determination of the hepatic arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 447-454.
- 462 - **UMEK H., CZEMBIREK H., IMHOF H., JANTSCH Ch., MAYRHOFER P., POKIESER H.**
Le diagnostic différentiel des anomalies scintigraphiques hépatiques.
Bulletin Radiographique 1976, 23, 14-19 Agfa Gevaert Edit.
- 463 - **VAN WAES L., DEMEULENAERE L., VAN HOLDER R. and VAN MAELE V.**
Metastatic cancer of the liver.
Acta gastro-enterol. Belg., 1976, 39, 236-250.
- 464 - **VIADANA E. and KWAI-LING A.U.**
Patterns of metastases in adenocarcinomas of man.
Journal of Medicine 1975, 6, 1-14.
- 465 - **VIARD H. et SGRO J.C.**
Les hépatectomies majeures.
Expansion Edit. Paris 1970.
- 466 - **VIARD H. BRIET S. et SGRO J.C.**
Hépatectomies majeures.
Med. Chir. Dig. 1972, 1, 53-58.
- 467 - **VIDO I., ATAY Z., ZOBL H. und SCHMIDT F.W.**
Der diagnostische Wert zytologischer Untersuchungen bei Metastasenleber.
Dtsch. Med. Wschr. 1975, 100, 2602 -2604 .
- 468 - **VISSET J., LE NEEL J.C. et LEBORGNE J.**
Les tumeurs solides du foie.
Ouest Med. 1975, 28, 1117-1127.
- 469 - **WALDEYER W.**
Myxoma intra vasculare arborescens funiculi spermatici, zugleich ein Beitrag zur Kenntniss des Cylindroms.
Virchow Archiv., 1868, 44, 83-88.
- 470 - **WANGENSTEEN O.H.**
Primary resection of rectal ampulla for malignancy with preservation of sphincteric function, together with a further account of primary resection of the colon and rectosigmoid and a note on excision of hepatic metastases.
Surg., Gynec., Obstet., 1945, 81, 1-24.

- 471 - **WATKINS E., KHAZEI A.M., NAHRA K.S.**
Surgical basis for arterial infusion chemotherapy of disseminated carcinoma of the liver.
Surg. Gyn., Obst. 1970, **130**, 580-603.
- 472 - **WATNE A.L., HATIBOGLU I. and MOORE G.E.**
A clinical and autopsy study of tumor cells in the thoracic duct lymph.
Surg. Gynec., Obstet., 1960, **110**, 339-345.
- 473 - **WATNE A.L., SANDBERG A., and MOORE G.E.**
The prognostic value of tumor cells in the blood.
Arch. Surg., 1961, **83**, 190-195.
- 474 - **WAXMAN A.D., FINK E.J. and SIEMSEN T.K.**
Combined contrast and radionuclide angiography of the liver.
Radiology 1974, **113**, 123-129.
- 475 - **WELCH C.E. and BURKE J.F.**
Carcinoma of the colon and rectum.
New Engl. J. Med. 1962, **266**, 211-219.
- 476 - **WENCKERT A.**
Cancer of the colon and rectum.
Acta chir. Scand. 1965, Suppl. 332, 73-79.
- 477 - **WENDEL W.**
Beiträge zur Chirurgie der Leber.
Arch. Klin. Chir., 1911, **95**, 887-894.
- 478 - **WICART L.**
L'ifosfamide dans le traitement des tumeurs solides et de leurs métastases.
N. Presse Med., 1976, **5**, 996-998.
- 479 - **WILLIS R.A.**
Pathology of tumours.
Butterworths Edit. London 1967.
- 480 - **WILSON S.M. and ADSON M.A.**
Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers.
Arch. Surg., 1976, **111**, 330-334.
- 481 - **WIRTANEN G.W., BERNHARDT L.C., MACKMAN S., RAMIREZ G., CURRERI A.R. ANSFIELD F.J.**
Hepatic artery and celiac axis infusion for the treatment of upper abdominal malignant lesions.
Ann. Surg., 1968, **168**, 137-141.
- 482 - **WITEK J.T. and SPENCER R.P.**
Scan evidence of decrease in size of intrahepatic tumors after chemotherapy. A case report.
Gastroenterology 1974, **67**, 516-518.
- 483 - **WOOD C.B., GILLIS C.R. and BLUMGART L.H.**
Patient survival related to the extent of liver metastases from primary colorectal cancer.
Bull. Soc. Internat de Chir. 1975, **5**, 405-407.
- 484 - **WOOD S.Jr.**
Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber.
Arch. Path. 1958, **66**, 550-567.

- 485 - **WOODINGTON G.F. and WAUGH J.M.**
Results of resection of metastatic tumors of the liver.
Am. J. Surg., 1963, **105**, 24-29.
- 486 - **WRIGHT R.D.**
The blood supply of newly developed epithelial tissue in the liver.
J. Path. Bact. 1937, **45**, 405-414.
- 487 - **YUMOTO Y., TANAKA Y., NANBA T. and KOSAKA K.**
Study on computer scintigraphy for detecting liver tumors by scintillation camera with ⁶⁷Ga Citrate.
Jap. J. Nucl. Med., 1973, **10**, 467-477.
- 488 - **ZEIDMAN I., GAMBLE W.J. and CLOVIS W.L.**
Immediate passage of tumor cell emboli through the liver and kidney.
Cancer Res. 1956, **16**, 814-815.
- 489 - **ZEIDMAN I.**
Critical comments.
Current Concepts in cancer. International Journal of Radiation oncology 1975, **1**, 107-108.
- 490 - **ZOLLINGER R.M. and SHEPPARD M.H.**
Carcinoma of the rectum and the rectosigmoid. A review of 729 Cases.
Arch. Surg. 1971, **102**, 335-338.

